

SÉRIE N° 1620

N° D'ORDRE : 2486

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

PAR

ABDOLLAH CHAYBANY

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

---

PREMIÈRE THÈSE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LOI  
DE "TOUT OU RIEN" DANS LE CŒUR

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

---

Soutenues le 27 Février 1936 devant la Commission d'examen.

MM. LAPICQUE, *Président.*

LAUGIER,

ROBERT-LÉVY,

} *Examineurs.*

---

PARIS, IMPRIMERIE CHANTENAY

— 1936 —







# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Grade de Docteur ès Sciences Naturelles

PAR

ABDOLLAH CHAYBANY

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

---

PREMIÈRE THÈSE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LOI  
DE "TOUT OU RIEN" DANS LE CŒUR

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

---

*Soutenues le      Février 1936 devant la Commission d'examen.*

MM. LAPICQUE, *Président.*

LAUGIER,  
ROBERT-LÉVY, } *Examineurs.*

---

---

PARIS, IMPRIMERIE CHANTENAY

— 1936 —

# FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire ..... M. MOLLIARD.  
Doyen..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

|                        |   |                  |                 |           |
|------------------------|---|------------------|-----------------|-----------|
| Professeurs honoraires | { | H. LE CHATELIER. | LÉON BRILLOUIN. | AUGER.    |
|                        |   | H. LEBESGUE.     | GOURSAT.        | BLAISE.   |
|                        |   | A. FERNBACH.     | WALLERANT.      | DANGEARD. |
|                        |   | A. LEDUC.        | GUILLET.        | JANET.    |
|                        |   | Émile PICARD.    | PÉCHARD.        | LESPIEAU. |
|                        |   | Rémy PERRIER.    | FREUNDLER.      | MARCHIS.  |
|                        |   |                  |                 | VESSIOT.  |

## PROFESSEURS

|                      |                                                       |                                 |                                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|
| G. BERTRAND..... T   | Chimie biologique.                                    | M. JAVILLIER.....               | Chimie biologique.                            |
| M. CAULLERY..... T   | Zoologie (Évolution des êtres organisés).             | L. JOLEAUD.....                 | Paléontologie.                                |
| G. URBAIN..... T     | Chimie générale.                                      | ROBERT-LÉVY.....                | Zoologie.                                     |
| Émile BOREL..... T   | Calcul des probabilités et Physique mathémat.         | F. PICARD.....                  | Zoologie (Évolution des êtres organisés).     |
| Jean PERRIN..... T   | Chimie physique.                                      | Henri VILLAT..... T             | Mécanique des fluides et applications.        |
| H. ABRAHAM..... T    | Physique.                                             | Ch. JACOB..... T                | Géologie.                                     |
| E. CARTAN..... T     | Géométrie supérieure.                                 | P. PASCAL..... T                | Chimie minérale.                              |
| M. MOLLIARD..... T   | Physiologie végétale.                                 | M. FRÉCHET..... T               | Calcul des Probabilités et Physique mathémat. |
| L. LAPICQUE..... T   | Physiologie générale.                                 | E. ESCLANGON..... T             | Astronomie.                                   |
| A. COTTON..... T     | Recherches physiques.                                 | M <sup>me</sup> RAMART-LUCAS. T | Chimie organique.                             |
| J. DRACH..... T      | Analyse supérieure et Algèbre supérieure.             | H. BÉGHIN..... T                | Mécanique physique et expérimentale.          |
| Charles FABRY..... T | Enseignement de Physique.                             | FOCH.....                       | Mécanique expérimentale des fluides.          |
| Charles PÉREZ..... T | Zoologie.                                             | PAUTHENIER.....                 | Physique (P. C. B.).                          |
| Léon BERTRAND... T   | Géologie structurale et Géologie appliquée.           | DE BROGLIE..... T               | Théories physiques.                           |
| P. PORTIER..... T    | Physiologie comparée.                                 | CHRÉTIEN.....                   | Optique appliquée.                            |
| E. RABAUD..... T     | Biologie expérimentale.                               | P. JOB.....                     | Chimie générale.                              |
| M. GUICHARD..... T   | Chimie minérale.                                      | LABROUSTE.....                  | Physique du Globe.                            |
| Paul MONTEL..... T   | Théorie des fonctions et théorie des transformations. | PRENANT.....                    | Zoologie.                                     |
| P. WINTREBERT... T   | Anatomie et Histologie comparées.                     | VILLEY.....                     | Mécanique physique et expérimentale.          |
| L. BLARINGHEM... T   | Botanique.                                            | BOHN.....                       | Zoologie (P. C. B.).                          |
| O. DUBOSQ..... T     | Biologie maritime.                                    | COMBES.....                     | Botanique.                                    |
| G. JULIA..... T      | Application de l'analyse à la Géométrie.              | GARNIER.....                    | Calcul différentiel.                          |
| G. MAUGUIN..... T    | Minéralogie.                                          | PÈRÈS.....                      | Mécanique des fluides.                        |
| A. MICHEL-LÉVY...    | Pétrographie.                                         | HACKSPILL.....                  | Chimie (P. C. B.).                            |
| H. BÉNARD..... T     | Mécanique expérimentale des fluides.                  | LAUGIER.....                    | Physiologie générale.                         |
| A. DENJOY..... T     | Calcul différentiel et calcul intégral.               | TOUSSAINT.....                  | Technique aéronautique                        |
| L. LUTAUD..... T     | Géographie physique et Géologie dynamique.            | M. CURIE.....                   | Physique (P. C. B.).                          |
| Eugène BLOCH.... T   | Physique théorique et Physique céleste.               | G. RIBAUD..... T                | Hautes températures.                          |
| G. BRUHAT.....       | Physique.                                             | CHAZY..... T                    | Mécanique rationnelle.                        |
| E. DARMOIS.....      | Physique.                                             | GAULT.....                      | Chimie (P. C. B.).                            |
| A. DEBIERNE..... T   | Radioactivité.                                        | CROZE.....                      | Physique.                                     |
| A. DUFOUR..... T     | Physique (P. C. B.).                                  | DUPONT..... T                   | Théories chimiques.                           |
| L. DENOYER.....      | Optique appliquée.                                    | LANQUINE.....                   | Géologie.                                     |
| A. GUILLIERMOND. T   | Botanique (P. C. B.).                                 | VALIRON.....                    | Mathématiques.                                |
|                      |                                                       | BARRABÉ.....                    | Géologie structurale et géologie appliquée.   |
|                      |                                                       | MILLOT.....                     | Zoologie (P. C. B.).                          |
|                      |                                                       | F. PERRIN.....                  | Théories physiques.                           |
|                      |                                                       | VAYON.....                      | Chimie organique.                             |

Secrétaire ..... A. PACAUD.  
Secrétaire honoraire.. D. TOMBECK.



A mon Maître

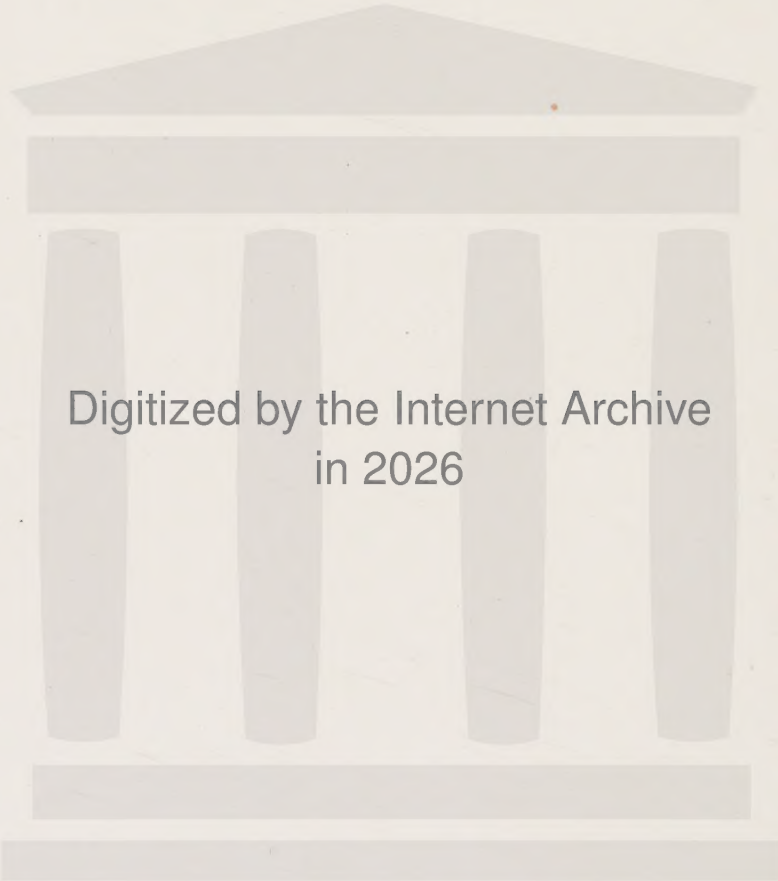
le Professeur LOUIS LAPICQUE,

*Membre de l'Institut,*

*Professeur à la Sorbonne,*

*Professeur honoraire au Muséum,*

*Membre de l'Académie de Médecine.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PRÉFACE

Je suis heureux de trouver ici l'occasion d'assurer de toute ma gratitude Monsieur le Professeur Lapique, qui m'a accueilli dans son laboratoire avec la bienveillance qui lui est particulière. Son enseignement, tant au cours qu'au laboratoire, sera toujours pour moi le meilleur guide. Je tiens à lui exprimer, ainsi qu'à Madame Lapique, mon admiration pour la grandeur de leur œuvre et pour leur vie active de recherches qui encourage et dirige.

Qu'il me soit permis de dire, en même temps, à Mademoiselle Catherine Veil combien ont été précieux ses conseils au cours de mon travail qu'elle a suivi et à la composition duquel je lui suis reconnaissant d'avoir apporté son concours éclairé.

Je n'oublie pas d'adresser mes vifs remerciements à Monsieur le Professeur Henri Laugier, qui n'a jamais cessé de m'encourager.

Enfin la cordialité des assistants et la sympathie de tous les travailleurs ont contribué à rendre plus agréable mon séjour au laboratoire.



## INTRODUCTION

Sur le muscle cardiaque des Vertébrés, les physiologistes ont très tôt observé une différence d'ordre fonctionnel par rapport au muscle squelettique. On sait que sur un gastrocnémien de la grenouille, pris dans son ensemble, une réponse à une excitation extérieure est d'autant plus ample que l'excitant est d'Intensité plus grande, jusqu'à une certaine valeur de l'Intensité du stimulus pour laquelle la réaction atteint son maximum d'amplitude. A partir de cette amplitude dite « maximale », la réponse reste indépendante de l'Intensité des excitations.

Pour le cœur, au contraire, l'excitation est inefficace ou produit d'emblée une contraction maximale.

Cependant, la différence entre les deux muscles squelettique et cardiaque n'est pas absolue. En effet, une expérience de Pratt (de Boston), en 1917, et développée par lui en 1919 avec son élève Eisenberger, permet d'affirmer que l'accroissement des réponses musculaires se produit par degré correspondant à l'entrée en contraction des fibres différentes. Cet auteur emploie un muscle à fibres parallèles (couturier de la grenouille) fait de quelques myones et opère par observations microscopiques en excitant au moyen d'électrodes adéquates : Un fin tube de verre est étiré jusqu'à obstruction de sa lumière et usé ensuite dans sa partie pleine, jusqu'au moment où l'on a rétabli un orifice qui peut n'avoir que quelques millièmes de millimètres et même moins, tandis qu'une fibre musculaire a en moyenne 40  $\mu$  de large. Ce tube servant d'électrode (cathode) est rempli du liquide physiologique et sa section appliquée sur le muscle.

Dans ces conditions, on peut voir au microscope que pour des faibles Intensités d'excitation, le myone sur lequel est placée l'électrode seul répond, puis entrent en jeu un second et un troisième myone. L'amplitude de la contraction totale monte par paliers sans que la contraction du premier myone se soit modifiée.

a) *Constatation de « Tout ou rien » sur le cœur des Vertébrés.* — C'est Bowditch qui, le premier en 1871, dans un travail capital, signale le fait que dans la pointe du ventricule de la grenouille, le courant induit provoque ou non une contraction. et s'il la provoque, c'est la contraction la plus ample que le myocarde ventriculaire peut donner à ce moment. Autrement dit, *le myocarde répond par des contractions d'amplitudes maximales au minimum d'Intensité qui peut les produire.*

En 1882, A. Fick, en confirmant les données de Bowditch, admet aussi que sur le cœur « des contractions sous-maximales n'ont pas encore été observées ».

*C'est à cette propriété qu'a le muscle cardiaque de répondre par un mouvement d'ensemble, quelle que soit l'Intensité de l'excitant, que Ranvier appliqua l'expression universellement employée de « Tout ou rien ».*

Ainsi, si dans le muscle squelettique on peut avoir la contraction individuelle des fibres élémentaires sur lesquelles sont portées les excitations, fibres qui, d'ailleurs, comme nous l'avons dit, prises à part, suivent la même loi que le cœur, sur le myocarde, dans les conditions normales d'*excitabilité*, de *conductibilité* et de *contractilité*, on ne peut obtenir avec les Intensités variables que le fonctionnement de « toutes les fibres ou aucune », suivant la formule de L. Lapicque.

La propriété de « tout ou rien » fut reconnue un peu plus tard par J. A. Mac William sur le cœur du chat et par Woodworth chez le chien.

b) *Le « tout ou rien » chez les Invertébrés.* — Dans le cœur des Invertébrés, la loi de Ranvier fut de même établie, dès que les physiologistes se sont intéressés à cet organe.

W. B. Ransom étudiant le cœur de poulpe et Carlson dans le cœur d'autres Mollusques, d'Arthropodes et de Tuniciers, en bon état, ont mis en évidence qu'une extrasystole provoquée

par un choc d'induction est indépendante de l'Intensité et est tout de suite « *maximale* ».

H. Frédéricq chez *Octopus vulgaris*, L. N. Cosmovici chez le homard qui était un sujet de controverse, établissent la légitimité de « tout ou rien ».

Enfin dernièrement, M. Dubuisson l'a démontré sur le vaisseau dorsal des larves de Chironome.

c) *Apparentes exceptions à cette loi.* — En soumettant la pointe du ventricule de la grenouille à des chocs d'induction d'Intensité constante et régulièrement espacés, Bowditch remarqua que les *premières contractions montaient progressivement en hauteur pour atteindre un maximum où elles se stabilisent*. Ce phénomène, dit d' « Escalier », que nous exposerons ailleurs, ne se produit souvent qu'après un long arrêt du cœur, et au début d'une série d'excitations. On admet qu'à la suite d'un long arrêt le muscle cardiaque est moins excitable et que ce n'est qu'à la suite des excitations successives qu'il acquiert son excitabilité normale.

La formule de Ranvier n'implique pas que l'amplitude des contractions cardiaques demeure inchangeable quelles que soient les conditions de nutrition, du milieu, etc... auxquelles est soumis le cœur. Elle signifierait que l'Intensité de l'excitation n'intervient pas, dans le myocarde à caractéristiques physiologiques intactes, pour modifier la force des systoles.

d) *Absence du « tout ou rien » dans le cœur.* — Pourtant en 1883, et plus tard en 1897, il fut reconnu que le « tout ou rien » n'est pas une propriété immuable du muscle cardiaque chez les Vertébrés aussi bien que chez les Invertébrés.

En effet, H. Kronecker et Th. Mays ont réussi à trouver des conditions spéciales où le cœur ne répond pas toujours par des contractions maximales, comme le veut la loi, mais par des contractions dont l'amplitude correspondrait à l'Intensité de l'excitant. Dans le cas d'une perfusion du ventricule de la grenouille, avec du sang de lapin conservé au laboratoire pendant 1 à 4 jours, ils ont constaté :

1<sup>o</sup> Que le seuil de l'excitabilité passait de 15 cm. (distance des bobines) à 7 cm. ;

2<sup>o</sup> Que le ventricule ainsi traité montre distinctement les différences d'amplitudes de contraction en fonction de l'In-

tensité, changement d'amplitude qui pourrait disparaître par le passage du sang frais. Ils notent, en outre, que si le ventricule commence à battre sans être électriquement excité, la variation d'amplitudes en fonction de l'Intensité disparaîtrait aussi.

*Ces auteurs croient avoir constaté qu'une ligature supprimant la fonction spontanée du cœur peut provoquer de nouveau ces variations d'amplitudes.*

Le fait qu'une excitation de forte Intensité produit des contractions supramaximales dans le cœur de *Bdellostoma dunbeyi* est un autre cas observé, chez les Vertébrés, de l'inexistence de la loi du « tout ou rien » suivant Carlson.

Chez les Invertébrés, R. Hunt, Bookman et M. J. Tierney ont montré que le cœur de *Homarus americanus* n'obéit pas au « tout ou rien », fait attribué par Carlson à un état de fatigue du myocarde traumatisé par l'excision ou appartenant à des individus en mauvais état de nutrition. En effet, on pourrait penser que la loi puisse être en défaut sur le cœur des Invertébrés où le « mécanisme de coordination semble en étroit rapport avec les facteurs mécaniques dont l'excision du cœur entraîne une profonde modification ».

En 1916, Mme M. Lapique et Mlle C. Veil ont observé l'absence de « tout ou rien » sur le cœur de la grenouille mis dans une solution de curare à 2 p. 100, et ont donné pour la première fois de ce phénomène des graphiques très démonstratifs. Ce travail fut à la base de nos recherches personnelles.

Röszler, en 1924, a trouvé que l'alcool supprimait aussi le « tout ou rien » du cœur.

Nous notons, pour terminer l'exposé historique, la récente observation de Georges H. Zwikstra Jr. sur le cœur de la tortue.

Cet auteur a constaté qu'une solution de Ringer, contenant de 0,120 à 0,240 p. 100 de KCl, supprime sur le cœur le mouvement coordonné des fibres, après avoir supprimé les battements spontanés. Il signale de même que cet effet du potassium en excès est réversible, si on lave le cœur dans le Ringer normal.

Le détail du travail de cet auteur nous est complètement inconnu, la publication ne datant que du mois de septembre dernier (1935) et n'étant qu'un résumé donné par *American Journal of Physiology*. Nous ne doutons pas de la validité des

résultats qu'il obtient dans la limite des petits voltages, mais nous nous demandons si un voltage correspondant à 90 volts, auquel il aboutit pour avoir le maximum de réponse, ne serait pas excessif ?

e) *Travaux personnels.* — C'est au début de 1933 que nous fûmes chargé par notre maître, M. le Professeur L. Lapique, de poursuivre l'étude de la loi de Bowditch qui paraissait ne pas être une propriété inchangeable du myocarde, afin d'envisager une hypothèse traduisant les résultats graphiques obtenus au cours de notre expérimentation. Nous dirons tout de suite que, grâce à la bonne volonté qu'a mise Mlle C. Veil à guider surtout le début de nos recherches qui paraît si ardu au débutant, nous avons trouvé, immédiatement, que le potassium était un poison de choix pour cette étude.

Comme l'enregistrement graphique et le mode opératoire tiennent une grande place dans les expériences que nous nous proposons de faire, nous avons naturellement tout d'abord pensé à mettre sur pied une technique qui soit le fidèle interprète de l'état du cœur au cours de chacun des cas expérimentés.

Nous donnerons donc dans les pages qui suivent l'exposé sommaire de notre appareillage et, avec un peu plus de détails, le mode opératoire, la critique des méthodes et enfin les résultats obtenus au cours d'empoisonnements divers.

Nous terminerons ce travail, qui n'est que le début de l'étude que nous nous proposons de poursuivre plus tard, en exposant comment on a expliqué le phénomène de « tout ou rien » et sa suppression dans le cœur, et en essayant d'établir, s'il est possible, une hypothèse tirée des faits enregistrés.



## CHAPITRE PREMIER

### Technique.

1<sup>o</sup> *Choix de l'animal*. — Nous avons vu que la propriété de répondre par le « tout ou rien » fut reconnue commune aux myocordes des Vertébrés et des Invertébrés.

Pourtant, d'après les travaux consacrés à l'étude de la structure du myocarde dans la série animale, il semble qu'au point de vue histocytologique il y ait des différences de constitution entre le myocarde des Vertébrés et celui des Invertébrés.

Si, suivant certains anciens auteurs, Weissmann, Gastaldi, Kolliker, Eberth, Ecker, etc..., le myocarde des Vertébrés est formé de cellules individuelles, il est définitivement établi par les études de F. Marceau que chez les vertébrés les fibres myocardiques striées de type hétérogène composé s'anastomosent pour former un syncitium.

Chez les Invertébrés, le même auteur conclut de ses recherches sur un grand nombre d'espèces que les travées musculaires cardiaques des Mollusques sont constituées, comme celles des Vertébrés inférieurs, par des fibres musculaires de faible diamètre, s'anastomosant en un réseau à mailles plus ou moins allongées, hérissé de branches aveugles.

D'après H. Cardot et A. Jullien, chez l'escargot, on ne trouve rien qui rappelle le syncitium que représente le myocarde des Vertébrés. Chez cet animal à structure cardiaque déjà complexe, les fibres striées de type hétérogène simple se répartissent en un système de deux éventails longitudinaux et un autre système de grosses travées à trajet horizontal. Ces deux systèmes se relieraient par les dernières ramifications de leurs

travées. Les branches du système longitudinal divergent à partir du sillon auriculo-ventriculaire, transmettant à toute la masse du ventricule l'excitation qui doit prendre naissance dans la région du sillon.

Pour l'étude que nous nous proposons de faire, nous avons orienté nos expériences surtout sur le cœur des *R. esculenta* et *R. fusca* et nous n'avons fait que quelques essais sur le cœur d'*Helix*, celui-ci exigeant, d'après la constitution de son cœur, une étude spéciale.

Nous avons étudié la réaction du cœur de ces animaux, soumis à l'influence d'agents divers, au courant électrique d'Intensités variables.

2° *Choix de l'excitant.* — Pour exciter le cœur, on s'est servi, dès le début de l'étude de la physiologie du muscle cardiaque, d'une bobine d'induction, l'excitabilité myocardique s'évaluant par la distance des deux bobines. Mais quand nous rapprochons les bobines, nous faisons croître seulement l'Intensité d'une onde très brève. Or, depuis les travaux de L. et M. Lapicque, en 1903, nous savons que l'excitabilité se définit, non pas seulement par l'Intensité liminaire, mais aussi par le temps pendant lequel passe le courant d'une Intensité déterminée (double de l'Intensité liminaire ou rhéobasique).

Ce paramètre d'excitabilité, la chronaxie, ayant été établi et mesuré sur le cœur par Mme Lapicque et Mlle C. Veil en 1916, et plus tard par d'autres physiologistes, nous ne nous croyons pas désormais autorisé à employer des excitations à temps de passage indéterminé.

Nous nous sommes donc servi, dans presque toutes nos expériences, du montage classique pour exciter le cœur par décharge de condensateur.

Le circuit d'excitations suivant le schéma de L. Lapicque (fig. 1) comprend, dans son circuit de charge, une batterie d'accumulateurs de 16 à 20 volts et même 30 volts, un réducteur de potentiel R, gradué à  $1/20^e$  du voltage total (les chiffres de nos expériences expriment en  $1/20^e$  le voltage total), et enfin des condensateurs C variant de 0,001  $\mu$ F à 2  $\mu$ F. Dans le circuit de décharge fermé sur l'organe, une résistance R', de 5.000  $\omega$ , est en série avec celui-ci. Toutes les fois que la résistance supplémentaire est supérieure à 5.000  $\omega$  et la capacité

supérieure à  $3 \mu\text{F}$ , nous l'avons noté sur le tracé. Une clé à double contact O commande la charge et la décharge.

Au cours de l'exposé de nos expériences, nous verrons qu'il nous a été parfois utile d'observer l'état d'irritabilité myocardique en variant, en même temps que l'Intensité de stimulations, le temps de passage du courant.

*Signal électrique* : Un signal de Marcel Deprez est monté sur un circuit isolé. La clé de ce circuit est attelée à la clé de l'excitation ; un simple levier, appuyant en même temps sur les boutons des deux clés, donne approximativement par le signal le moment de charge et de décharge que nous avons

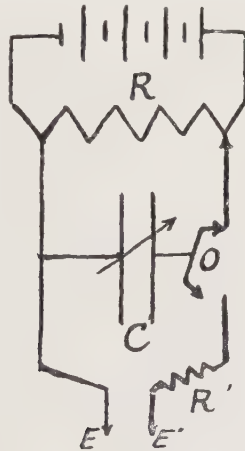


FIG. 1.

jugé suffisant pour notre travail, les temps repérés par ce signal n'ayant pas à être pris en considération dans l'interprétation de nos résultats.

*Indicateur du temps* : Pour marquer le temps sur le cylindre, nous avons employé le Jacquet.

3° *Appareil pour la circulation artificielle dans le cœur in situ isolé, ou une cavité quelconque du cœur des animaux sur lesquels nous avons expérimenté.* — Notre réservoir d'alimentation, que nous appellerons le réservoir A, est un appareil de Camus légèrement modifié. C'est un tube de 2 cm.  $1/2$

de diamètre et long de 15 cm., évasé dans son tiers inférieur en une boule, ce qui en augmente la capacité sans l'alourdir. Un tube de diamètre beaucoup plus faible, destiné à être relié à la veine cave, s'échappe de la boule. L'extrémité inférieure du réservoir est bouchée par un bouchon de caoutchouc, traversé par deux tubes : l'un servant à ramener le liquide de perfusion par l'aorte, dans le cas d'une perfusion à circuit fermé, l'autre destiné à oxygéner le liquide, s'il est nécessaire.

Pour que les variations de pression trop brusques n'interviennent pas pour fausser l'interprétation des résultats, nous avons adapté le réservoir sur le grand support à crémaillère qui porte l'ensemble de notre appareillage et que nous décrivons plus loin. Ainsi la pression opportune fixée pour une expérience ne changerait presque pas avec les déplacements de la préparation le long du cylindre d'enregistrement. Comme la perfusion que nous avons opérée diffère suivant que le cœur est *in situ* ou isolé, nous envisagerons nos méthodes employées dans les deux cas.

A) *Cœur in situ*. — Le cœur mis à nu, le péricardium est d'abord soigneusement dégagé, nous plaçons ensuite une canule, de calibre approprié, généralement dans la branche gauche de la crosse aortique et la poussons vers le bulbe. La branche droite est ligaturée aussi loin que possible, au point de sa subdivision en carotide, aorte et artère pulmonaire. Cette précaution est toujours utile dans le cas où on veut changer la voie de sortie du liquide.

En soulevant le cœur par le crochet en Ag servant comme électrode et piqué dans la pointe du ventricule, nous coupons le frénulum et nous rabattons le cœur en immobilisant le crochet sous le plastron ou la musculature de la mandibule.

Suivant qu'on s'adresse à *Rana esculenta* ou à *Rana fusca*, la veine cave inférieure est plus ou moins enfoncée dans la masse hépatique. Une sonde est mise franchement sous le foie, perpendiculairement à l'axe du cœur. On la rapproche doucement de la base des oreillettes, la veine cave postérieure se présente alors sous forme d'un filet rouge pris dans une membrane mince. Avec des ciseaux fins, on coupe délicatement cette membrane pour dégager la veine. Nous passons un fil sous la veine en le poussant dans la gouttière de la sonde, et

nous en faisons un nœud. Une deuxième canule, remplie du liquide de Ringer, est introduite par une fente faite sur la veine dans celle-ci, et poussée jusqu'au sinus; on la ligature. On met cette ligature le plus bas possible vers le foie. Le cœur est ainsi prêt à être perfusé. Il ne reste qu'à mettre en communication la veine et le réservoir. Toutefois, nous veillons toujours à ce que des bulles d'air ne viennent pas gêner le bon fonctionnement du cœur. Pour cela, comme la petite quantité de Ringer contenue dans la canule peut être vite absorbée par le cœur, nous montons la canule sur le tube de caoutchouc qui fait la communication avec le réservoir et nous faisons passer dans ce tube, sous une très faible pression, du liquide de Ringer en le serrant plus ou moins par une pince fine. Nous avons remarqué, qu'en opérant de cette façon, le cœur mis en fonction sous la pression convenable pouvait travailler avec le liquide dont nous donnerons plus loin la composition, pendant de longues heures (40 heures pour une expérience), sans aucun changement dans le rythme et la force du cœur. Si, malgré cette précaution, un peu d'air est resté enfermé dans les tubulures, avec une pression faiblement supérieure à celle qui convient, nous le chassons par l'aorte. Quand nous nous sommes assuré que le liquide circule librement par l'aorte, nous fermons le circuit en la reliant au réservoir.

B) *Cœur isolé.* — Dans le cas du cœur isolé, nous ne nous servons que d'une seule canule, mise dans la veine cave de la façon susmentionnée. Après la mise en place de cette canule d'une forme que nous décrirons ci-dessous et l'électrode d'Ag. piquée dans la pointe, nous soulevons le cœur par la canule et nous l'isolons en coupant tout ce qui l'attache aux autres viscères. Nous faisons attention à ce que le cœur ne soit pas trop étiré.

Dans le cas d'une perfusion sur le cœur isolé, nous ne faisons pas arriver directement le liquide du réservoir A dans le cœur. Ici s'intercale un 2<sup>e</sup> réservoir B qui sert à maintenir relativement constante la pression. Désormais la hauteur du liquide dans le 1<sup>er</sup> réservoir n'influera nullement sur le débit d'arrivée du liquide.

Le liquide de Ringer s'égoutte par un tube effilé dans cet autre réservoir de 2 cm. de diamètre et de 4 cm. de hauteur.

Celui-ci s'effile à la base avec un calibre égal au calibre de la canule veineuse. Cette canule est en forme d'U et, par un tube de raccordement, est mise en contact avec le réservoir B.

Le cœur est ainsi fixé par sa veine, ayant la pointe en haut. Par ce système, nous arrivons à régler par tâtonnement la pression qui convient le mieux pour que le cœur maintienne un régime dépendant désormais de la composition du liquide et non de la façon dont il s'écoule (fig. 2).

La planchette de liège, montée sur le support à fourchette, est faite de telle façon que cet ensemble glisse librement le long du même support qui soutient l'appareil enregistreur.

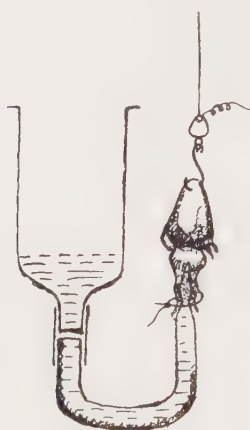


FIG. 2.

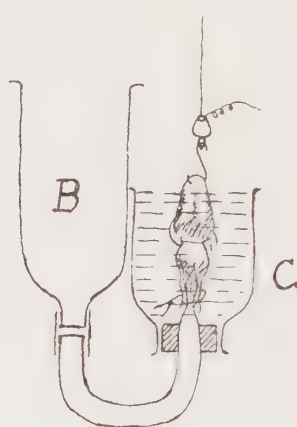


FIG. 3.

Le cœur est amené à loisir sous le fil auquel il s'accroche par une serre fine.

Ce même appareillage nous a servi également dans la perfusion du cœur isolé d'*Helix pomatia*.

Quand nous voulons nous servir d'un bain de liquide dans lequel est mis l'organe en expérience, nous ne changeons rien à ce qui a été dit. Seulement, sur un bouchon passé en anneau autour de la branche montante de la canule veineuse, nous fixons un tube C, évasé en haut et calibré pour le bouchon en bas (fig. 3).

Quand le raccord s'est fait entre l'ensemble de la canule veineuse et le tube qui le couvre avec le réservoir B, nous

fixons au bord de la planchette de liège, par de la cire molle, le tube C.

Dans le cas d'une perfusion, ce dispositif maintiendra le cœur dans une atmosphère limitée et humide, ce qui empêche le dessèchement du cœur. Le liquide qui sort des cavités cardiaques est pompé à l'extérieur à l'aide d'un tube capillaire.

L'électrode diffuse est placée ou bien dans le tube B ou dans le tube C.

Cette technique nous a permis, par le maintien du cœur toujours dans la même position, de pouvoir obtenir des graphiques comparables sans grandes erreurs.

4<sup>o</sup> *Appareil pour enregistrer les contractions cardiaques.* — Dès les premiers essais que nous avons effectués, nous nous sommes rendu compte de l'insuffisance et de l'imprécision du cardiographe de Marey.

Inconvénients de cet appareil :

1<sup>o</sup> Ayant une grande inertie, difficilement réductible, le ceuilleron mobile qui porte la plume n'inscrit pas tout ce que le cœur peut donner.

2<sup>o</sup> L'enregistrement séparé des différentes cavités cardiaques serait très malaisé. Nous avons réalisé au laboratoire un cardiographe double sur le modèle de Marey, qui ne nous a donné d'ailleurs que quelques graphiques peu nets.

3<sup>o</sup> L'emploi des excitateurs punctiformes piqués dans la masse ventriculaire ne pourrait s'effectuer sans inconvénient à cause de la présence des deux ceuillerons.

4<sup>o</sup> Le cardiographe de Marey est destiné uniquement au cœur *in situ* de la grenouille.

Il fallait donc penser à un appareil plus précis, moins spécialisé et d'un emploi plus aisé.

Grâce à la complaisance de M. V. Kruta (de Prague), nous fûmes en possession d'un appareil qui remplit toutes les conditions élémentaires et nécessaires à l'obtention d'un bon enregistrement graphique. Comme notre tâche est d'avoir et de comparer les hauteurs de contraction, à condition qu'elles ne soient pas erronées par le myographe (réglage difficile et application plus ou moins forte de la plume sur le cylindre enregistreur), cet appareil nous a donné pleine satisfaction.

Représenté par la figure ci-jointe (fig. 4), il est composé d'une tige horizontale T portant un ensemble démontable qui

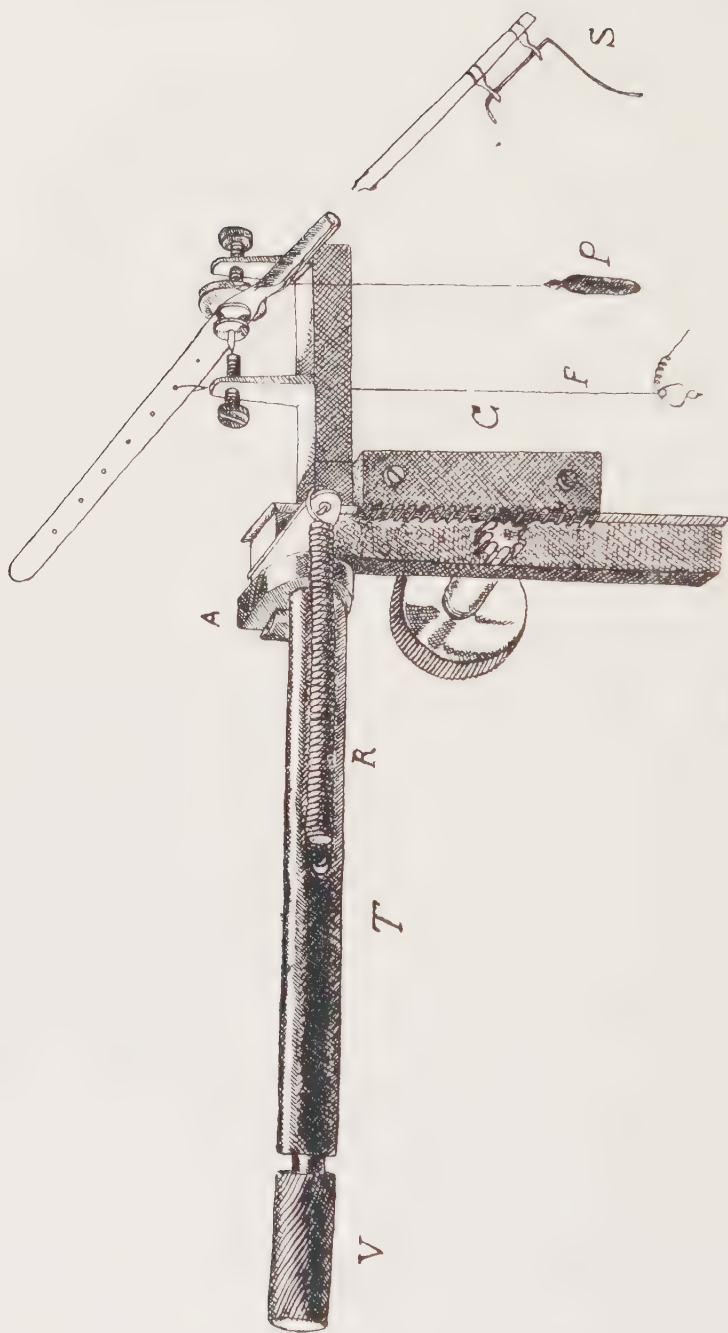


FIG. 1

est la partie essentielle de l'appareil. Cet ensemble comprend une lame mince en aluminium, portant la paille porte-stylet, qui s'articule entre pointes. Un poids P, attaché à une poulie fixée sur l'axe du levier inscripteur, contre-balance la force du myocarde. Au lieu d'une plume fixe, le stylet S, qui inscrit les mouvements du cœur, dont la forme est représentée sur le dessin, est mobile et permet ainsi une application rigoureuse mais sans frottement de la pointe de celui-ci sur le cylindre, épousant fidèlement les aspérités du papier enfumé. Un système de crémaillère C aurait pour but de maintenir horizontale la paille, quelle que soit, dans certaines mesures la longueur du fil F qui soutient le tissu contractile. Des mouvements de rotation autour d'un axe vertical A par la vis V éloignent ou rapprochent du cylindre la pointe du stylet.

La pièce qui porte l'élément essentiel de l'enregistrement graphique étant dévissable en *a-b*, on conçoit facilement son remplacement par un système à 2 poulies, et partant à 2 stylets, ce qui permettrait l'inscription séparée des mouvements de l'oreillette et du ventricule. C'est cette petite modification que nous avons apportée à cet appareil, toutes les fois que nous avons voulu avoir séparément les battements des différentes cavités cardiaques.

L'électrode d'Ag en crochet, piquée dans la pointe du cœur, se suspend au fil par l'intermédiaire d'une serre fine d'un métal très léger et inoxydable. Un fil conducteur très fin met en contact la serre fine avec l'un des pôles d'utilisation qui est en général le pôle négatif.

Pour avoir un système plus léger pour l'enregistrement graphique du cœur d'*Helix*, nous avons remplacé l'axe portant poulie, lame et contrepoids, par un axe léger piqué dans la paille faisant levier. Le stylet inscripteur, toujours mobile, est glissé dans le creux de la paille, à son extrémité. En manœuvrant la crémaillère, on arrive à équilibrer la paille avec les mouvements du cœur sans qu'il y ait besoin d'un contrepoids.

*Remarque.* L'appareil inscripteur, les signaux de temps et d'excitation, le Jacquet, l'ensemble de l'appareil pour la circulation artificielle et la préparation se déplacent en même temps le long d'un pied vertical à crémaillère.

5° *Le liquide de circulation.* — On sait que, pour maintenir le cœur hors de l'organisme, il faut que le milieu dans lequel il baigne réalise certaines conditions :

- 1° Présence de certains ions mono- et bivalents ;
- 2° Concentration équilibrée des ions ;
- 3° Réaction ionique déterminée ;
- 4° Concentration moléculaire isotonique ou légèrement hypertonique.

Suivant que l'on s'adresse aux homéothermes ou aux poïkilothermes, la température constante interviendrait aussi. Si le liquide perfuse dans le cœur, il doit s'écouler sous une pression convenable.

C'est Merunowicz qui, le premier, en 1875, a attiré l'attention sur la part d'action qui revient aux substances inorganiques dans la conservation de l'activité du cœur isolé en présence du sérum. Ringer, en 1881, après avoir établi que les sels de Na sont nécessaires au point de vue osmotique et spécifique, admit que le *potassium* et le *calcium* sont indispensables pour le maintien d'un fonctionnement régulier. Il croyait que le calcium seul suffirait à produire des contractions qui sont, dans ce cas d'ailleurs, lentes et différentes des formes des systoles normales. Le *potassium* seul arrêterait le cœur. Ainsi le rythme se régulariserait par l'action antagoniste de ces deux éléments.

Le *chlorure de Na* qui, comme l'avaient remarqué Krocke et Stirling (1875), ne peut pas maintenir longtemps la survie, le pourrait si on ajoutait à sa solution du Ca et du K.

En 1893, Howell et Cooke, étudiant l'action des composés inorganiques du sérum et du lait sur le cœur isolé, conclurent à leur importance comme stimulant chimique de la contraction. Howell et Green croient à une stimulation cardiaque par le calcium, et le potassium serait son antagoniste.

De plus en admettant, comme Ringer pour le *sodium*, une action spécifique et osmotique, Howell suggère que l'action du sodium est de transformer le calcium non diffusible en calcium diffusible, indispensable à l'automatisme.

Langendorff, seul puis avec Hueck, a combattu l'idée que le calcium pourrait être l'agent qui stimule la contraction cardiaque.

Lingle, travaillant sur le cœur de la tortue, admit que ce

ne sont pas seulement les cathions, mais aussi les anions qui agissent. Stanley Benedict, développant cette idée, croit que certains anions comme Br remplaceraient avantageusement le chlore dans le liquide de perfusion.

En 1911, Fillippo Lussana a cherché, dans un travail important, l'étude de l'action des éléments suscités Na, Ca et K, et d'autres éléments employés seuls, dans le sérum ou en solution sodique. Il cherche la part d'action de chaque élément qu'il envisage par l'Intensité minimale de l'excitation suffisante pour déterminer la contraction, comparativement en présence de tel ou tel liquide. Il conclut, entre autres, que le Ca augmente l'irritabilité du myocarde de la grenouille et que le potassium la déprime. Dans un autre travail datant de 1913, Lussana étudie l'action spécifique du Ca, qui ne peut pas être remplacé par Sr et Ba. Rothberger et Winterberg croient aussi à un renforcement de l'activité cardiaque par Ca, par la mesure du débit cardiaque.

E. G. Martin, en appliquant la loi du « tout ou rien » et en prenant comme indice d'action des différents sels contenus dans le sérum la hauteur des contractions cardiaques, arrive à ce résultat que le Ca et le Na ne sont pas antagonistes, mais qu'ils ont tous les deux leur action propre.

Guerra croit à un minimum indispensable de Na, qui pourrait, au point de vue osmotique, être suppléé par le glucose.

Ces données ont amené les expérimentateurs à convenir qu'une solution électrolytique, pour permettre l'entretien de la vie du cœur, doit contenir nécessairement un minimum d'ions, cathions, mono- et bivalents, et anions (Na, K, Ca et Cl), dans une concentration telle que leur solution serait isosmotique avec le sérum de la grenouille.

En outre, les cathions de cette solution doivent être entre eux dans un rapport ne pouvant osciller dans une large limite sans qu'il soit préjudiciable au bon fonctionnement de l'organe envisagé.

En ce qui concerne le Mg, il semble que le cœur de la grenouille peut le négliger. Les glucides ont un rôle énergétique, mais on est d'accord toutefois que l'absence de glucose dans le liquide physiologique est compatible avec une longue survie du cœur des poïkilothermes.

Les conditions de balancement et la concentration des ions

indispensables étant réalisées, il faut, pour qu'une solution soit compatible avec la vie, que sa réaction ionique ait une valeur comprise entre certaines limites.

Cl. Bernard avait déjà remarqué l'influence de la réaction du milieu intérieur et sa constance. Stienon et Gaul montrent l'importance d'une certaine alcalinité du milieu circulant. Les travaux de Merunowicz, Starling, Borino et Viale ont établi qu'une acidité diminue la force des contractions du cœur. Une alcalinité supérieure à l'alcalinité qui convient physiologiquement aurait un effet inverse. Pour ces auteurs, le cœur est moins sensible à une alcalinité croissante qu'à une acidité.

L'acidification du liquide de Ringer déterminerait, suivant Mines, des troubles de conduction dans le cœur.

Carlson pense que les acides en dilution très forte ont une action déprimante sur le myocarde de Limulus. Les alcalis, au contraire, l'excitent. Cependant  $\text{NH}_3$  tend à abolir la force tout en accélérant le rythme.

Quand le cœur est *in situ*, une variation de la réaction du milieu ou, suivant la notation de Sørensen, le  $\text{pH}$  du milieu ne change pas beaucoup la force et la fréquence des contractions cardiaques. Le sang contient un pouvoir tampon qui s'oppose aux grandes variations de  $\text{pH}$ . Dans le liquide artificiel, le « tampon » est constitué par une quantité déterminée de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  qui le rend alcalin.

Chez les Vertébrés inférieurs et surtout la grenouille, dont le cœur fut toujours un sujet d'étude excellent, le liquide circulant est celui composé qualitativement par Ringer et modifié quantitativement par les expérimentateurs.

La solution physiologique que nous avons employée dans nos expériences sur le cœur de la grenouille, suivant la formule ci-dessus, tient compte de toutes ces données.

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| $\text{NaCl}$ .....           | 0 gr. 8           |
| $\text{KCl}$ .....            | 0 gr. 02          |
| $\text{CaCl}_2$ .....         | 0 gr. 02          |
| $\text{CO}_3\text{HNa}$ ..... | 0 gr. 015         |
| Eau distillée .....           | 100 $\text{cm}^3$ |

Ce liquide a un  $\text{pH}$  oscillant entre 7,4 et 7,8 et sa pression osmotique, évaluée par la mesure de la concentration molé-

culaire, serait celle du sérum de la grenouille ( $\Delta = 444 \text{ } 0^{\circ}46$ ) (1).

Étant donné l'influence des variations du  $pH$  sur la force des battements, nous vérifions pour chaque nouvelle préparation de notre Ringer et pour tout nouveau liquide (Ringer plus la substance toxique) le  $pH$  par la méthode colorimétrique; ce qui nous amène à pouvoir comparer l'action du Ringer normal d'un côté et celle du liquide de Ringer plus le poison de l'autre, les deux liquides ayant la même réaction alcaline compatible avec la survie de l'organe isolé et la concentration osmotique à peu près équivalente (la dose du poison n'étant pas en général très forte), passant sous une pression déterminée. De plus, pour être plus sûr du résultat qui incombe au liquide déséquilibré par la présence d'un agent étranger, nous employons toujours la substance dont nous cherchons l'effet après avoir irrigué le cœur pendant quelque temps (1/2 heure à 1 heure) par la solution physiologique normale. Cette précaution est utile pour s'assurer que le liquide normal est soigneusement préparé, auquel cas on constate presque toujours que celui-ci laisse survivre le cœur pendant longtemps sans que la hauteur et même la fréquence primitive des contractions soient changées au cours du temps pendant lequel nous imposons au cœur le régime normal.

Pendant les mois chauds, quand les mouvements du cœur sont accélérés, nous avons voulu établir un nouveau liquide croyant que celui dont la composition vient d'être énumérée serait incompatible. Les différentes formules classiques que nous avons essayées n'ont pas été plus efficaces que le liquide qui nous a toujours servi. Nous avons constaté que le même liquide peut servir sinon rigoureusement, au moins dans une certaine marge d'expérimentation, en hiver aussi bien qu'en été.

Cependant, nous croyons qu'en été le cœur de la grenouille est plus sensible au taux de potassium dans le liquide de perfusion qu'en hiver.

Dans le cas des Invertébrés, nous nous sommes arrêté au seul *Helix pomatia*. Nous avons employé, pour l'irrigation du cœur de cet escargot, le sérum physiologique de P. Boyer et H. Cardot :

(1) P. PORTIER (cours professé à la Sorbonne), « Les milieux intérieurs dans la série animale ». Année 1933-1934. (Centre de Documentation Universitaire.)

|                                        |                     |
|----------------------------------------|---------------------|
| NaCl .....                             | 0 gr. 65            |
| KCl .....                              | 0 gr. 014           |
| CaCl <sup>2</sup> .....                | 0 gr. 012           |
| CO <sup>3</sup> HNa .....              | 0 gr. 020           |
| PO <sup>4</sup> NaH <sup>2</sup> ..... | 0 gr. 001           |
| Eau distillée .....                    | 100 cm <sup>3</sup> |

(Nous signalons, au sujet du cœur d'*Helix pomatia*, le travail de Hélène Blanc (1935) cherchant les conditions chimiques pour la plus longue survie possible.)

Dans cet exposé, nous n'avons pas parlé de l'oxygénation du liquide de circulation, parce que nous avons constaté que l'air entraîné par les gouttes du sérum sous une faible épaisseur suffit largement aux échanges énergétiques du cœur de la grenouille. Dans certaines expériences, dans le cas d'un cœur *in situ* en perfusion, nous avons cependant fait barboter de l'air et même de l'oxygène pur dans le liquide de circulation.

## CHAPITRE II

### PREMIÈRE PARTIE.

#### Généralités.

A) *Considérations générales.* — Le « tout ou rien » constaté d'abord par Bowditch sur la pointe perfusée du ventricule de la grenouille fut retrouvé ensuite sur le cœur entier pulsant normalement. L'absence de « tout ou rien » fut en général observée, quand le cœur était définitivement ou temporairement arrêté. Que le cœur soit en fonction ou qu'il soit arrêté, pour l'étude que nous avons entreprise, nous tenons compte de deux faits expérimentaux reconnus depuis longtemps :

1<sup>o</sup> Marey avait remarqué qu'après toute systole la contractilité atteint progressivement son maximum. Une extrasystole aurait une amplitude d'autant plus faible que l'excitation tombe plus près de la fin de la systole. Ce phénomène, qui peut être remarqué nettement sur un cœur ralenti par le froid et excité électriquement, fait apparemment défaut quand le rythme cardiaque est accéléré. Nous ferons mention de ce fait, toutes les fois que nos expériences nous y mèneront.

Il ne faut pas rapprocher ce fait de celui qui veut que le voltage liminaire soit d'autant plus fort qu'on est plus près de la systole précédente (Ernst Kupelwieser), car un voltage bien au-dessus du seuil produirait dans les mêmes conditions la gradation des hauteurs des extrasystoles, suivant qu'elles sont provoquées plus ou moins loin de la systole pré-extrasystolique.

2<sup>o</sup> *Escalier de Bowditch* : La pointe du cœur soumise à des

excitations répétées se succédant à des intervalles déterminés, mais d'Intensité constante, donne des battements rythmiques. On observe une augmentation progressive et graduelle de la hauteur des contractions, puis l'amplitude reste constante. On a ainsi une sorte d'escalier précédant un plateau. Le phénomène fut d'abord observé par Bowditch sur la pointe du cœur de la grenouille. Plus tard Bottazzi, sur le myocarde des Mammifères, Woodworth et Weekers ont constaté le même phénomène qui ne se produit en général qu'au début d'une série d'excitations, après un arrêt prolongé des contractions spontanées ou provoquées.

Woodworth a montré que, sur le myocarde du chien, l'accélération brusque du rythme des excitations électriques, entretenant les battements de cet organe, produit une augmentation d'amplitude des réponses et provoque le phénomène de l'escalier.

Pour expliquer ce phénomène, Bowditch suppose que la première contraction doit surmonter une résistance qui irait en diminuant dans les contractions suivantes. Ranvier admet que le myocarde a la propriété d'accumuler les excitations. D'autres auteurs pensent que la gradation des réponses est due à ce qu'après un long repos le myocarde est moins excitable, et que, du fait des excitations successives qui l'atteignent, son excitabilité redevient progressivement normale.

Il faut admettre, pour expliquer l'escalier, soit que chaque fibre cardiaque donne une réponse de plus en plus grande, soit que l'excitation répétée provoque la contraction de fibres de plus en plus nombreuses.

L'accroissement de réponse à une excitation relève ou bien de l'augmentation de l'Intensité de l'excitation ou de l'accroissement de la contractilité. Le premier facteur qui joue son rôle dans la réponse du muscle squelettique ne peut, dans le cas du muscle cardiaque normal et quand l'Intensité n'est pas considérable, — ce qui pourrait amener une perturbation n'ayant aucun caractère physiologique, — être d'aucun effet dans le phénomène d'escalier, car :

1<sup>o</sup> ce phénomène peut se produire quand l'Intensité reste constante,

2<sup>o</sup> le cœur normal répondant suivant le « tout ou rien », le facteur Intensité ne peut pas intervenir.

Nous ne pourrions donc admettre, pour expliquer l'escalier, qu'une augmentation progressive de la contractilité pour atteindre sa valeur maximum en palier. A partir de ce palier, qui s'obtient plus ou moins tôt et qui peut se produire avec le seuil de l'excitation, une augmentation d'Intensité ne changerait en rien la hauteur acquise lors du palier.

Un troisième fait, que nous ne négligeons point dans l'interprétation de nos tracés, est que le cœur, sur le point d'être fatigué par des excitations répétées à intervalles courts, répond par des contractions de hauteur décroissante jusqu'à l'inexcitabilité du cœur. Ce n'est sûrement pas l'absence de « tout ou rien » puisqu'une Intensité constante aurait le même effet. De plus, dans le cas où on a employé un courant d'Intensité décroissante, on remarque aisément que, quand on atteint le seuil, l'Intensité la plus grande provoque une contraction d'amplitude en général plus petite ou au plus égale à celle de la dernière réponse provoquée par le seuil; ce qui nous a amené à croire que la contractilité varie ici en rapport avec l'état du cœur, le « tout ou rien » étant maintenu dans celui-ci. Dans ce cas, le résultat est trop incertain et on n'arrive à rien de net, l'amplitude décroissant toujours jusqu'à l'inexcitabilité.

Ces trois faits étant signalés, avant de nous prononcer sur l'état d'excitabilité myocardique sous l'influence d'agents divers, nous nous assurons que les faits enregistrés représentent bien un aspect nouveau du tissu cardiaque, à savoir l'absence de « tout ou rien » et non l'état de contractilité augmentant (le phénomène de l'escalier), ni de contractilité diminuant (la fatigabilité du muscle).

B) *Mode opératoire.* — a) *Excitation.* Comme nous l'avons dit dans le chapitre précédent, pour avoir facilement le contrôle du temps de passage du courant excitant et ne pas altérer le tissu par un passage prolongé, nous avons adopté l'excitation par la décharge de condensateur.

La chronaxie du muscle normal de la grenouille étant 3  $\sigma$ , nous pouvions étudier l'influence de la variation de l'Intensité du courant en maintenant constant à 1 chronaxie le temps de passage du courant. Mais pour étudier l'influence du temps de passage du courant dans les différentes phases de l'intoxication, nous avons employé souvent des temps qui variaient

entre cette valeur de chronaxie et environ 1 seconde. Au cours de l'exposé de la partie expérimentale, nous indiquerons pour chaque expérience la capacité employée, la résistance étant presque toujours de 5 à  $10^4 \omega$ .

Quand on répète à intervalles très courts la stimulation du myocarde, surtout quand celui-ci est fatigué par un long travail, les contractions vont en décroissant, que l'Intensité soit constante ou croissante. Pour parer à cette éventualité, les stimuli sont portés de telle façon que l'effet de l'un soit à peu près terminé quand le deuxième stimulus atteint le cœur, pour que le myocarde ne soit excité que lorsqu'il est à son état de relâchement normal. Si on lance l'excitation avant ce relâchement, la réponse est plus petite que la systole précédente.

Dans nos expériences, nous avons pris l'intervalle entre 2 stimuli consécutifs, généralement entre 15 à 20 secondes. Cependant, dans certaines expériences, nous avons employé des intervalles de moins de 15 secondes.

Pour commencer une série de stimulations, nous avons presque toujours employé le courant à Intensité descendante pour atteindre la hauteur maximale après l'escalier, s'il existe, sans que cet escalier traduise l'absence de « tout ou rien ». Nous pouvons alors nous fier aux résultats obtenus en augmentant l'Intensité.

Il nous est arrivé souvent de constater, après un long arrêt par l'action de l'atropine, que le cœur réponde par une contraction très ample à une première stimulation. En répétant, à Intensité constante, la stimulation, on peut voir si la première contraction n'est pas, comme l'ont signalé Langendorff et Gley, l'effet d'un repos prolongé (cas d'une contraction post-extrasystolique).

Comme nous le verrons plus tard, même lorsque le cœur est en activité, l'excitation électrique peut nous fournir des faits intéressants sur l'excitabilité myocardique et l'amplitude des contractions provoquées. Mais c'est surtout quand le rythme cardiaque est suffisamment ralenti, pour qu'on soit à peu près sûr de porter les excitations au même moment de la diastole, que l'on peut faire cas de la hauteur des réponses en fonction de l'Intensité des stimulations. Dans le cas d'une dissociation auriculo-ventriculaire de valeur  $\frac{O}{V} = \frac{2}{1}$ , nous avons pu de

même exciter le cœur invariablement après une pulsation stérile de l'oreillette.

Tout récemment, nous avons employé un système que nous décrirons plus loin, monté sur l'appareil inscripteur, permettant de porter l'excitation sur le cœur par le cœur lui-même, à un moment déterminé de la phase diastolique.

Pour observer le phénomène de « tout ou rien » ou son absence, nous avons donc le plus souvent saisi le moment pendant lequel le cœur était arrêté. Pour obtenir l'arrêt du cœur, nous nous sommes servi de trois moyens : physique, physiologique et pharmacodynamique.

1<sup>o</sup> *Moyen physique.* — On sait qu'en refroidissant des régions spéciales du cœur ou le cœur entier, celui-ci se ralentit et peut s'arrêter assez longtemps quand on le soumet, dans le cas de la grenouille, à une température de moins de 5°. Le cœur est très excitable et ses contractions, même si l'action du froid a duré, sont suffisamment hautes pour être enregistrées. Nous avons arrêté le cœur en refroidissant la région sinusale, le sillon auriculo-ventriculaire, ou en soumettant le cœur entier à un refroidissement de 12 heures à moins de 4° dans la glacière.

Rarement, nous avons constaté un arrêt du cœur entier de la grenouille après l'excision, presque jamais quand cette excision est faite pendant la saison froide.

Dans le cas des Invertébrés, on sait, — et nous l'avons maintes fois vérifié, — que l'extirpation du cœur hors de l'organisme, aussi peu traumatisante qu'elle soit, amène l'arrêt du cœur, surtout si le cœur n'est pas tendu, après l'excision.

Quand on travaille sur le ventricule ou la pointe seule, il arrive souvent que ces parties du cœur restent longtemps et parfois indéfiniment immobiles malgré le liquide approprié qui distend leurs parois.

2<sup>o</sup> *Moyen physiologique.* — Le cœur de la grenouille soumis à une faradisation du tronc du vague, suivant les saisons et suivant l'espèce, peut s'arrêter pendant un court instant. Au mois de septembre, dans les journées assez fraîches, quand la température du laboratoire ne dépassait pas 12 à 14°, nous avons obtenu très fréquemment le ralentissement et parfois l'arrêt du cœur de *Rana esculenta*.

3<sup>o</sup> *Moyen pharmacodynamique.* — « Les substances pharmacodynamiques apparaissent comme des instruments qui

servent à des investigations dirigées sur les tissus. » (L. Lapicque.)

Étudiant l'action des poisons sur le cœur et le devenir de la loi de « tout ou rien », notre tâche n'était pas de chercher l'action de tel ou tel poison spécifique, dit cardiaque. Toute substance pharmacodynamique, agissant sur la matière vivante, pouvait nous rendre un égal service. Après l'observation de Mays et de Kronecker sur la grenouille, R. Hunt, A. Bookmann et M. J. Tierney sur les Invertébrés, et M. Lapicque et C. Veil sur la grenouille et la diversité des causes supprimant la coordination des mouvements des fibres myocardiques chez les animaux inférieurs, nous avons trouvé bons tous les moyens susceptibles de nous guider dans l'étude de cette loi qui est le but de nos recherches. Mais une fois ce moyen choisi pour une expérience, nous avons tenu à réaliser, autant qu'il nous était possible, toutes les autres conditions nécessaires au fonctionnement d'une préparation. En répétant plusieurs fois la même expérience avec des doses différentes d'une substance étudiée, en maintenant constantes la pression, la température qui pouvaient influencer sur le rythme, et la composition du liquide avec ou sans poison, au point de vue balancement et *pH*. nous croyions pouvoir compter sur l'effet de cette substance.

b) *Mode d'emploi des poisons* : Les produits pharmaceutiques sont employés en solution dans le liquide à ions balancés et à *pH* déterminé.

Nous avons étudié leur action sur le cœur *in situ*, isolé ou perfusé.

*Cœur in situ*. — Il s'agit du cœur de la grenouille dans nos expériences sur cet organe *in situ*. Le cœur est attaché par sa pointe au myographe qui l'étire légèrement vers le haut. Nous instillons la solution toxique par un compte-gouttes ou bien nous appliquons localement celle-ci avec un pinceau sur les différentes régions du cœur.

Parfois, nous avons employé le poison en injection sous-cutanée dans le sac lymphatique. Mais l'injection, comme l'ont noté F. Vahl et d'autres auteurs, ne nous renseigne pas sur la dose du poison qui atteint l'organe. Avec certains poisons comme la caféine, à dose relativement élevée, il arrive de constater une paralysie immédiate de l'animal sans que le

cœur soit atteint. Si la paralysie est un peu retardée, le cœur peut être inexcitable.

Quand la dose de la substance injectée est faible, il faut attendre souvent 24 heures ou plus avant d'ouvrir l'animal, ce qui empêche l'observation des stades intermédiaires de l'intoxication jusqu'à l'arrêt du cœur.

Nous exposerons nos résultats par ces méthodes et nous croyons pouvoir affirmer que, malgré leur inconvénient, elles confirment des résultats que nous obtenons par la méthode de perfusion. Nous faisons remarquer que la position du cœur, la pointe en haut tirant sur le myographe, pourvu que l'organe soit à l'abri du desséchement, n'amène pas à elle seule sur le cœur normal, au moins pendant quelques heures, un changement remarquable dans la révolution cardiaque.

*Cœur perfusé.* — Nous avons opéré la perfusion sous deux formes (fig. 5) :

- 1<sup>o</sup> Cœur *in situ* et perfusé ;
- 2<sup>o</sup> Cœur isolé et perfusé.

Dans le premier cas, nous ligaturons, après la mise en place des canules destinées à assurer la circulation, les deux veines caves supérieures et l'une des branches de la crosse aortique. Cette méthode de perfusion, qui a pour elle de moins traumatiser le cœur, a contre elle la difficulté d'isoler complètement le cœur au point de vue circulatoire et l'incertitude de l'avoir bien isolé. Ce détail importe peu pour savoir si la suppression de « tout ou rien » est constatable quel que soit le moyen employé. Mais quand il s'agit de chercher l'effet d'une substance, il importe de pouvoir rapporter nos résultats à une substance dont on connaît la dose et la nature et non à des influences dont le contrôle nous échappe.

Dans le cas du cœur isolé et perfusé, nous avons décrit la méthode que nous employons pour la mise en place des canules et l'isolement du cœur. Cet isolement se fait avec d'autant plus de précaution que le cœur est étiré le moins possible.

Anitchkoff a remarqué que le cœur isolé que l'on emploie pour l'expérience est un cœur pathologique. Cet auteur a constaté une altération histologique du myocarde après le fonctionnement prolongé du cœur isolé. Mais Mlle C. Veil et

d'autres physiologistes après elle ont trouvé l'excitabilité du cœur de la grenouille inchangée après l'excision, que le cœur soit exsangue ou perfusé. (Cette excitabilité pourrait, bien entendu, changer si l'excision est brutale.) Nous avons de même constaté, après d'autres expérimentateurs, que le cœur isolé maintenu dans un milieu favorable n'est nullement atteint dans ses propriétés fonctionnelles. Donc, comme souvent nous avons employé le mode de perfusion sur le cœur isolé, le ven-

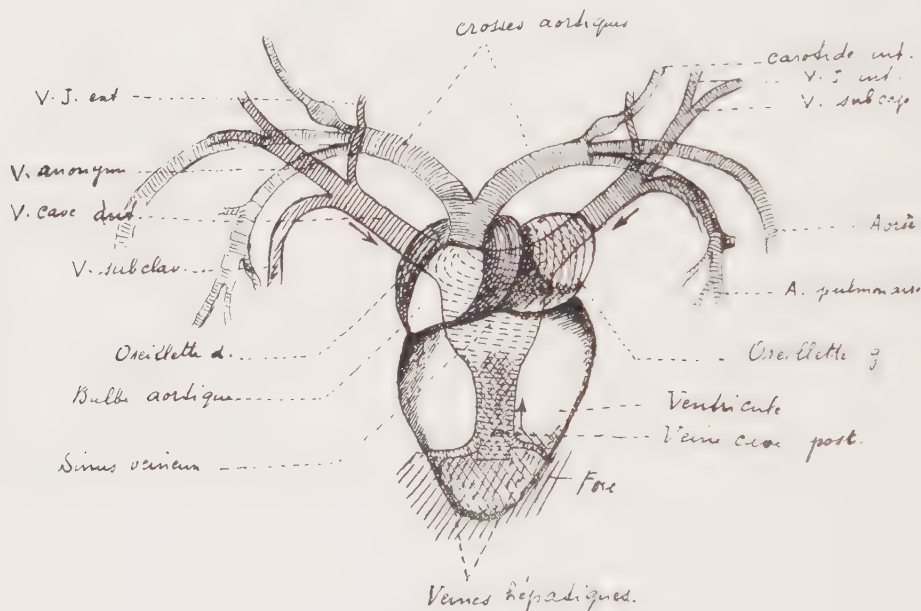


FIG. 5.

tricule ou la pointe, nous ne croyons pas avoir manipulé un organe d'emblée très différent de la normale sinon rigoureusement voisin.

C) *Mode d'action générale des agents que nous avons fait agir sur le cœur.* — L'action de tout facteur étranger peut se révéler graphiquement sur un cœur battant normalement par l'un des caractères suivants :

- a) une action bathmotropique positive ou négative ;
- b) une action chronotropique positive ou négative ;
- c) une incoordination des mouvements des différentes cavités cardiaques allant vers l'allorhythmie ou blocage ;
- d) l'arrêt du cœur qui pourrait être systolique ou diastolique.

Ces caractères peuvent se produire aisément par le jeu de la pression, du froid et de la chaleur. Le refroidissement des régions spéciales du cœur de la grenouille amène le ralentissement, l'allorhythmie ou l'arrêt du cœur.

L'activité propre de tous ces facteurs sur le cœur au point qui nous intéresse étant difficilement mesurable, nous avons poussé notre étude dans le domaine de l'action des poisons qui peuvent mieux nous renseigner sur leur activité dans le maintien ou la suppression de « tout ou rien ».

Nous avons dit, dans le chapitre concernant la technique, que l'ensemble de l'appareil inscripteur auquel sont attelés l'organe, le signal électrique pour le temps et l'excitation et les réservoirs de liquide de perfusion, se déplace en même temps le long du pied à crémaillère, ceci pour parer à tout changement qui pourrait s'opérer sur la fonction du cœur quand, entre autres, l'échelle de la pression n'accompagne pas rigoureusement les déplacements de tous les appareils. Après notre mise au point de la technique, nous avons remarqué que, sur un cylindre qui fait un tour en 45 minutes, 4 lignes de tracés graphiques successifs ne montraient aucune variation du rythme et que la hauteur des systoles reste presque identique à sa valeur primitive. L'une des raisons pour lesquelles nous avons donné, en général, au cylindre une vitesse assez faible, c'est d'avoir, autant que possible sur la même feuille, toutes les phases d'une intoxication. Nous nous sommes servi des grandes vitesses de rotation du cylindre enregistreur dans le cas où la lecture des graphiques exige un certain étalement des courbes systoliques.

Ceci dit, nous avons opéré le plus souvent nos perfusions à liquide perdu, car nous avons pensé, comme nous l'ont témoigné certaines expériences, que les produits du métabolisme cardiaque pourraient influencer sur la physionomie des contractions. Nous signalons en passant qu'un liquide normal, ayant servi 2 fois dans 2 perfusions de longue durée, devient nette-

ment toxique pour un troisième cœur. D'autre part, nous avons cru plus pratique, en employant la perfusion à liquide perdu, de mettre à chaque instant le cœur en présence d'une nouvelle arrivée du liquide, pour que le remplacement du Ringer normal par le Ringer contenant le poison n'amène pas, par sa brusquerie, une perturbation due, au début, autant au changement de liquide qu'à la présence du poison. Au cours d'une expérience, on peut, en effet, voir qu'un changement brusque du même liquide peut arrêter le cœur sans transition, et celui-ci reprendre ses battements spontanés quelques instants après.

Nous avons essayé systématiquement l'action des poisons sur l'excitabilité myocardique en nous servant de doses de plus en plus fortes.

La solution des poisons est employée modérément dans le cas de la perfusion et ce n'est qu'après 2 ou 3 minutes que le cœur est en contact avec la seule solution tonique.

*Choix des poisons.* — Nous ne revenons pas sur ce fait que, pour l'étude que nous poursuivons, nous n'avions pas besoin d'employer seulement des poisons spécifiquement cardiaques. Cependant, comme toute recherche exige une directive, nous avons suivi un plan sur la voie duquel nous a mis Mlle C. Veil. Nous avons cherché le plus souvent le devenir de la loi du « tout ou rien » sous l'influence des poisons ayant la propriété commune d'arrêter le cœur en diastole.

Nous avons commencé nos travaux avec le potassium, poison du protoplasma.

Nous avons employé le curare comme poison musculaire et la digitaline comme poison spécifique du cœur.

Les autres poisons que nous avons employés sont reconnus à action musculaire ; l'atropine, l'acétylcholine (parasymphatomimétique), le corps 933 F (sympathicolytique), la caféine et enfin l'ammonium, chimiquement et physiologiquement homologue du potassium.

*Quelques points sur l'action générale des poisons.* — Tous les corps pharmacodynamiques employés à très fortes doses agissent sur le muscle cardiaque, après un temps de latence plus ou moins court.

A faibles doses, il y en a qui n'ont aucune action remarquable, sinon un petit changement de rythme et de tonus.

D'autres, par contre, ont une action marquée même à faibles doses (potassium).

A la longue le cœur, mis en contact avec la solution toxique à faibles doses, manifesterait une certaine altération, surtout dans le cas où le poison envisagé s'accumule facilement et s'élimine très difficilement (digitaline). Dans ce cas, quand l'expérience a duré longtemps, nous tenons compte de la fatigue de l'organe qui jouerait un rôle non négligeable dans l'altération fonctionnelle du cœur. C'est pourquoi dans nos expériences avec l'atropine à petites doses, qui maintient le cœur pulsant pendant longtemps, nous nous abstenons de nous prononcer sur les résultats finaux.

Aux doses appropriées, que nous mentionnerons à propos de l'étude détaillée de chaque poison, il apparaît dans le fonctionnement du cœur des perturbations dans la rythmicité ou l'automatisme des différentes cavités cardiaques.

L'apparition de toute perturbation est plus ou moins tardive avec un temps de latence dont la valeur dépendrait surtout de la dose employée.

## DEUXIÈME PARTIE.

### Étude du « tout ou rien » sur le cœur de la grenouille.

#### 1<sup>o</sup> Action du potassium.

##### I. — *Historique.*

Nous savons déjà qu'une faible quantité de potassium est nécessaire pour rendre la solution sodo-calcique apte à maintenir en survie le cœur de la grenouille. Ringer, quant à l'action propre du potassium, remarque que l'adjonction du KCl (à la dose de 0,075 p. 100) à NaCl pur circulant dans le cœur ne modifie pas l'effet de celui-ci sur la contractilité, de même que, pour la solution sodique, les contractions ventriculaires deviennent peu à peu plus faibles jusqu'à ce qu'elles s'arrêtent.

La toxicité du potassium fut démontrée d'abord par Bouchard en 1846. L'action paralysante des sels de potassium fut signalée plus tard par Cl. Bernard (1857), Ranke (1855) sur le muscle squelettique, Traub (1871), Aubert et Dehn sur le cœur des Mammifères, Guttmann (1866), Richet, Karewski (1882) sur le cœur de la grenouille.

Déjà Guttmann, Langendorff (1895), Hering (1903), Grosse (1903) avaient noté que le potassium en excès ralentit puis arrête en diastole le cœur isolé.

Après Ringer, tous les travaux traitant l'action des sels minéraux physiologiques sur le cœur, muscle ou protoplasma, donnaient au potassium des propriétés spécifiques dépressives

Bottazzi, puis Howell et son élève Martin donnent aux ions potassium une action inhibitrice sur le cœur, ce qui amena

Bottazzi, puis Howell à donner une similitude d'action au potassium et au vague.

Bottazzi, employant  $\text{KCl}$ ,  $\text{K}^2\text{CO}^3$  et  $\text{KNO}^3$ , a constaté qu'il n'y a pas arrêt du cœur plein de sang, quelle que soit la quantité potassique qui lui soit appliquée, quand quelques gouttes en suffisent pour arrêter le cœur exsangue. Dans le premier cas, il observe un ralentissement consécutif à une augmentation dans la hauteur des contractions.

Après l'action d'une dose de potassium non suivie de paralysie définitive, cet auteur a remarqué que le lavage à la solution sodique fait reparaitre dans le cœur des battements spontanés, d'abord de faible amplitude, mais qui dépassent ensuite en amplitude les contractions normales. *Pour lui, les sels de potassium ont, à petites doses, une action stimulante de la fonction motrice du cœur ; à doses moyennes ils le fatiguent, et à doses fortes le paralysent.* Il avait de plus remarqué, sur le cœur intoxiqué par un sel de potassium à dose non excessive, des groupes de contractions (groupes de Luciani) à échelle descendante qu'il considère comme l'état de fatigue.

Il attribue l'action du potassium dans le cœur à un processus d'intégration. Bottazzi explique l'action d'arrêt du potassium comme une inhibition, en partant d'une idée émise par Hering, d'après laquelle une assimilation supérieure à la mesure ordinaire des processus de la désassimilation agit en contrariant les fonctions de la substance vivante. D'autre part, en partageant l'opinion de Fano que les produits de catabolisme stimulent dans les tissus le processus de réintégration, et du principe suivant lequel à une augmentation de ceux-ci correspondrait une augmentation des processus de désintégration, ce physiologiste explique, dans la même propriété fondamentale du potassium, l'augmentation des fonctions motrices. La différence des résultats contradictoires dépendrait de la dose des sels de potassium agissant sur les fibres myocardiques. La stimulation de la fonction motrice serait un effet secondaire de l'action du potassium comme excitant des processus d'intégration du muscle. Il pense que la quantité de substances d'origine d'intégration suffisante pour provoquer presque immédiatement la fatigue, puis la paralysie, est peut-être tellement petite que la limite précise fut toujours dépassée pour avoir l'effet stimulant du potassium, ce qui a amené les observateurs

à remarquer surtout l'effet paralysant des sels potassiques.

Ces actions paralysantes ou stimulantes du potassium furent confirmées par Green, Lingle, Howell, qui admet en outre que le cœur a une certaine accoutumance pour le potassium.

En 1904, Martin fit l'étude de l'influence inhibitrice du potassium et mit en évidence la faculté qu'a le myocarde de s'adapter au potassium. Il constate qu'une solution à petite dose, employée d'un seul coup, amènerait plus promptement l'arrêt du cœur qu'une solution à dose graduellement progressive. D'autre part, il remarque qu'au-dessous d'une certaine concentration de KCl l'arrêt du cœur n'est pas définitif, même si la solution inhibitrice continue à circuler, mais avec un rythme ralenti.

Martin, confirmant la remarque de Howell d'après laquelle l'oreillette bat dans une solution potassique de Ringer qui a arrêté le ventricule, note que le ralentissement du ventricule de la tortue d'eau douce, sous l'action d'une solution potassique, est plus marqué que celui de l'oreillette. En fait, l'inhibition temporaire du ventricule ne provoque, suivant cet auteur, aucune altération notable sur le rythme de l'oreillette. *Ainsi l'incoordination des mouvements des différents étages du cœur serait l'un des effets de la solution du potassium.*

Un fait remarquable, noté par Martin, c'est qu'il lui semble que la durée de l'action de la solution inhibitrice sur le cœur était sans effet sur la plus ou moins grande facilité avec laquelle la fonction normale pouvait se rétablir, ce qui l'amena à croire que l'action du potassium n'était pas due à une altération progressive du tissu, mais à une condition permanente qui s'était établie dans celui-ci et qui était en rapport avec la quantité de KCl ; condition qui disparaissait rapidement quand la cause inhibitrice était éliminée.

Carlson, sur le cœur de limule plongé dans un sérum riche en KCl, a observé des contractions dont la fréquence augmente d'abord, diminue ensuite pour s'arrêter au bout d'un temps qui dépend de la concentration en K de la solution.

Cardot obtient aussi le ralentissement du cœur de l'escargot sous l'influence du K.

Suivant Beccari, l'effet de KCl sur le cœur arrêté par la première ligature est semblable à celui qui est déterminé par le stimulus mécanique qui, dans certains cas, suivant Eckhard

et Munke, détermine une longue série de contractions qui se succèdent à des intervalles croissants, tandis que le même stimulus, sur un cœur battant normalement et intact, ne donne qu'une seule extrasystole. Ces effets furent attribués à la stimulation directe de la région ganglionnaire située à la base du ventricule.

L'action excitante ou intoxicante du potassium fut retrouvée sur le cœur de la grenouille par Clarke, Bøhm, Sakai, Løwi, qui constatent qu'à faible dose le potassium accélère les mouvements du cœur, qu'aux doses moyennes il affaiblit l'amplitude des battements cardiaques et qu'enfin, aux doses fortes, le potassium arrête le cœur en diastole.

Dès 1894, Locke a signalé, en traitant une préparation neuro-musculaire par le potassium, que celui-ci était curarisant. Carlson, sur le cœur séparé de la chaîne ganglionnaire, constate que le potassium a un effet chronotrope négatif immédiat sur le myocarde.

Ainsi les anciens auteurs ont noté que, pour une certaine dose, ils obtenaient une augmentation d'excitabilité et, à partir d'une dose plus forte, une diminution d'excitabilité et paralysie (excitabilité évaluée par le seuil d'excitation que donnait une bobine d'induction). Mme Lapicque et Mlle Nattan-Larrier (1926) ont constaté, avec les méthodes modernes, une diminution de chronaxie suivie d'une augmentation. (Pour plus de détails sur l'action des ions potassium, voir « Les Poisons », cours professé par L. Lapicque, *Centre de Documentation Universitaire*, 1932-1933.)

Il est ainsi établi que le potassium a sur tous les tissus, et en particulier le myocarde, un pouvoir excitant ou une action paralysante suivant les doses employées.

## II. — *Recherches personnelles.*

Nous avons établi l'historique de la question du potassium quand nos recherches étaient sur le point d'être finies à ce sujet.

Nous ne reviendrons pas sur la méthode opératoire qui est commune à toutes nos expériences. Seulement, avec le potassium plus particulièrement, nous avons expérimenté sur les différentes parties du cœur.

Nos expériences ont porté sur le cœur *in situ* ou isolé, le ventricule séparé des oreillettes, et enfin sur la pointe du ventricule. Nous signalerons dans chacun de ces états la dose du potassium employée.

Nous avons expérimenté d'abord sur le cœur de *Rana esculenta* et *Rana temporaria*, indifféremment chez le mâle ou la femelle. Ensuite nous avons essayé de chercher les mêmes résultats sur le cœur excisé d'*Helix pomatia*.

#### *Résultats obtenus sur le cœur de la grenouille.*

La solution potassique est employée en application locale, en injection ou en perfusion.

Nous étudierons donc séparément : l'action du potassium appliqué sur le cœur *in situ*, injecté dans le sac lymphatique, perfusé dans le cœur *in situ*, ou isolé, ou enfin en perfusion dans le ventricule isolé ou la pointe.

#### *A) Cas du potassium appliqué localement ou généralement sur le cœur in situ.*

Au début, nos solutions potassiques étaient faites dans l'eau de la ville qui contient toujours une petite quantité d'autres sels. Dans le cas des doses très fortes de potassium, nous avons employé la solution du potassium dans le liquide physiologique. L'application se fait dans toutes nos expériences à l'aide d'un fin pinceau trempé dans le liquide.

Nous avons employé, pour l'application, des doses de potassium variant entre 0,5 à 4 p. 100 dans le cas du cœur entier *in situ*.

1. *Analyse des graphiques.* — D'après les expériences que nous avons effectuées dans ce sens, nous relevons les observations suivantes, sur une dizaine d'expériences :

L'application sur la surface des oreillettes, et au niveau du sillon *a-v* du cœur de *Rana temporaria*, d'une solution de KCl à 0,5 p. 100 dans l'eau de fontaine, amène un ralentissement progressif et simultané du ventricule et des oreillettes. Les cavités s'arrêtent presque 10 minutes après l'application de cette solution.

L'électrode diffuse est dans la cavité abdominale de l'animal.

Le ventricule, avant de s'arrêter, présente un effet inotrope négatif assez prononcé. Son tonus a faiblement augmenté.

L'arrêt peut durer assez longtemps et les excitations à Intensité variable sur le ventricule n'amènent pas la variation d'amplitude des contractions (fig. 6).

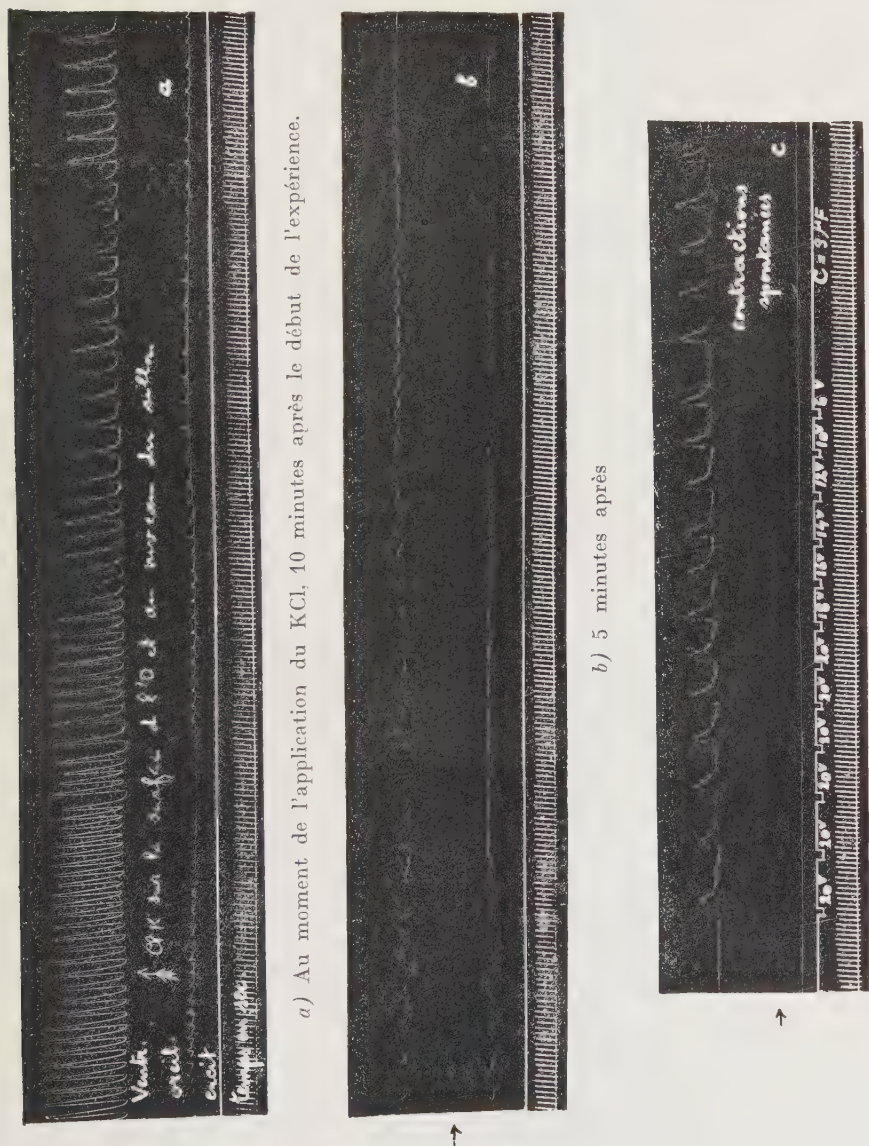


FIG. 6. — Expérience du 23 janvier 1935 : Cœur *in situ* de *R. temporaria* ♂. Application locale d'une solution de KCl 0,5 p. 100 dans le Ringer.



FIG. 7. — 23 janvier 1935 (suite) : Application de la solution potassique sur la surface ventriculaire, I. Ventricule ; II. Oreillette ; III. Excitation ; IV. Temps en secondes.

Sur la même préparation et avec la même solution, nous avons constaté que l'instillation de la solution potassique sur la surface ventriculaire entraînait assez vite l'arrêt après diminution notable de l'amplitude du ventricule. L'oreillette n'en est pas atteinte. Cet arrêt se fait avec une tendance vers la contracture. La reprise s'opère après lavage au Ringer, presque immédiatement. Mais elle pourrait se faire aussi sans l'intervention de la solution physiologique. Pendant le court arrêt, le ventricule est inexcitable (fig. 7).

Nous notons que dans cette expérience le cœur, comme le montre le début de la figure ci-dessus, n'avait pas une forte amplitude avant le potassium.

Quand le cœur bat vigoureusement et appartient à un individu fraîchement cueilli, l'arrêt en contracture, même avec des doses de 2 à 4 p. 100 de KCl, survient longtemps après l'application (10 minutes à 1/4 d'heure après). Au préalable, les battements spontanés diminuent d'amplitude, et le fait remarquable que nous trouverons désormais dans tous les autres cas d'empoisonnement potassique, c'est *qu'avant l'arrêt, il s'établit un régime irrégulier dans le ventricule, qui bat spontanément, mais avec des contractions d'amplitudes très variables.*

Cette irrégularité dans l'amplitude accompagne, en général, une irrégularité dans le rythme des systoles, avec une pause diastolique plus ou moins allongée.

Le sang qui reste parfois quelques secondes dans la cavité ventriculaire est bercé par un mouvement péristaltique qui s'enregistre sous forme d'une ondulation lente et irrégulière. De temps en temps, ce sang est expulsé par une contraction forte et ample du myocarde ventriculaire qui devient blanchâtre.

En outre, il semble que le ventricule se libère peu à peu de l'influence auriculaire.

Ici encore l'arrêt en contracture dure assez longtemps, le myocarde se relâche petit à petit et, au bout d'un temps qui n'est pas long, le ventricule est relâché normalement et est excitable.

*Pendant cette phase de désintoxication progressive, on peut saisir le moment pendant lequel l'Intensité de l'excitation se fait sentir sur la force des systoles. Cet état est fugace et le « tout ou rien » s'établit vite quand le sang a repris son circuit normal.*

Bientôt le ventricule se reprend à battre d'un rythme d'abord lent, puis en coordination avec celui des oreillettes.

Pour supprimer totalement l'action qu'exerce le sinus veineux sur le ventricule et voir comment celui-ci se comporterait

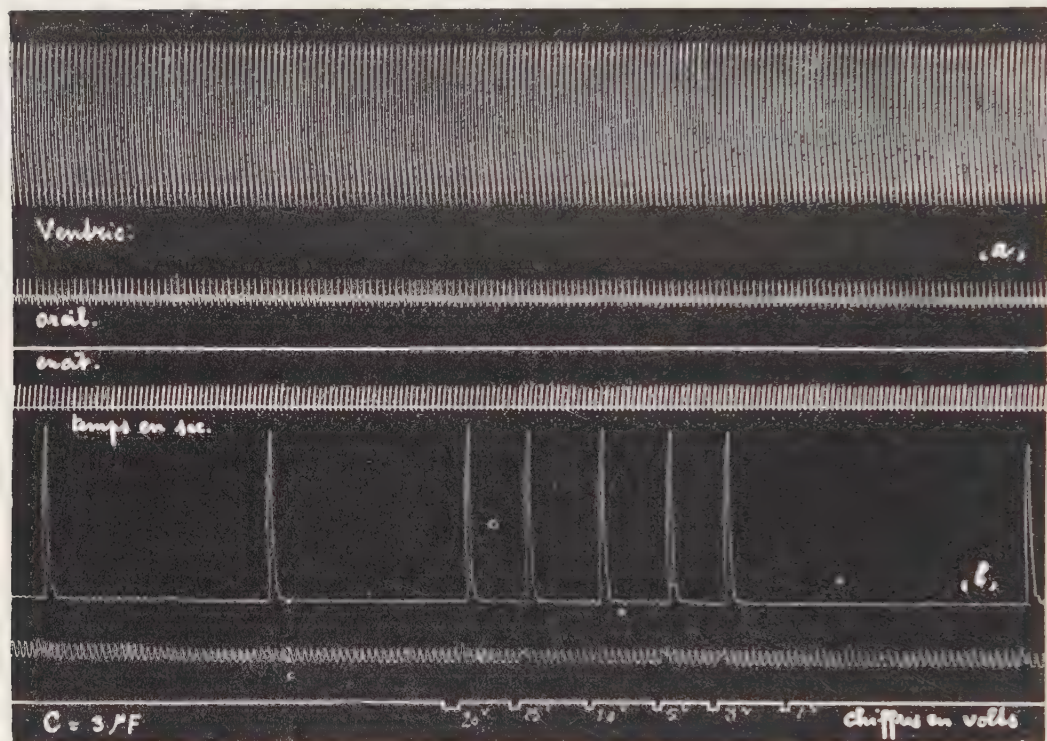


FIG. 8. — 4 février 1935 : Cœur de *R. fusca* ♂ *in situ* après la ligature entre l'oreillette et le ventricule ; a) cœur normal ; b) le même cœur immédiatement après la ligature.

vis-à-vis de la solution potassique, nous avons opéré la troisième ligature de Stannius (entre l'oreillette et le ventricule). Comme le montre la figure 8, nous avons constaté :

a) Un arrêt momentané immédiatement après la ligature, qui pourrait peut-être se rapprocher des cas d'arrêt qu'on a remarqués sur le ventricule des animaux supérieurs après la section du faisceau de His et dont la cause est inconnue.

b) Quand le ventricule recommence à battre de son rythme propre, les premières contractions sont notablement plus amples que les contractions avant la ligature. Cette réaction inotrope positive, après élimination du sinus et de l'oreillette, est déjà signalée par F. B. Hofmann et L. Haberlandt chez le crapaud.

c) Le ventricule répond par le « tout ou rien » aux excitations électriques d'Intensité variable.

d) Un relâchement diastolique du myocarde ventriculaire libéré de l'action *tonotrope positive* qu'exerce normalement le sinus sur le tonus du muscle du ventricule. (A. von Szent-Györgyi.)

e) Application d'une solution à 2 p. 1.000 de KCl dans le Ringer (expérience du 4 février 1935) établirait, après une accélération du rythme idio-ventriculaire, le régime à contraction d'amplitudes variables.

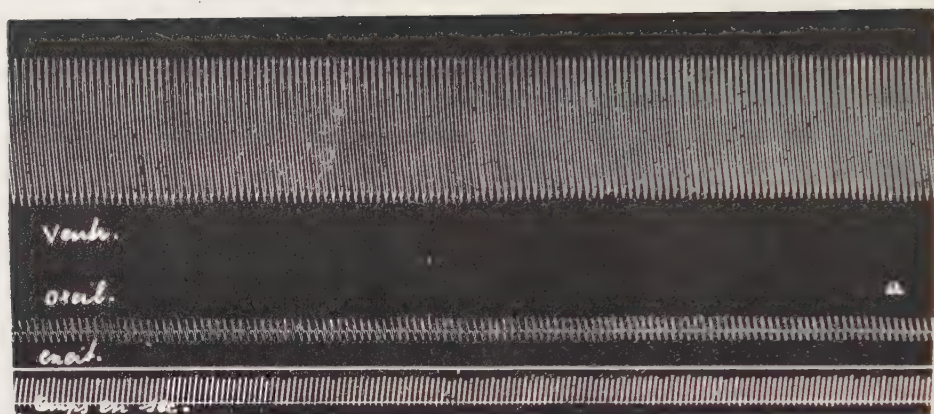
f) L'arrêt surviendrait dans le relâchement diastolique pendant lequel, l'application de la solution potassique se poursuivant, le « tout ou rien » est nettement aboli (fig. 9).

Cette abolition n'est pas brusque ; d'abord le maximum d'amplitudes est atteint pour les grandes Intensités (20 à 12 volts), il y a ensuite une gradation faible pour les Intensités moyennes (12 à 7 volts), avec un seuil relevé (6 volts) ; après cette phase où la loi arrive à être plus nettement supprimée, il apparaît une période où la suppression du « tout ou rien » semble incertaine ; il y aurait parfois une diminution d'amplitude avec les Intensités fortes, phénomènes que nous rapprocherons du cas analogue attribué par Carlson à la fatigue. C'est dans cette période, nous l'avons remarqué, que si on laisse le cœur se reposer ou si on le lave avec le Ringer normal, le ventricule reprend vite son automatisme et son fonctionnement par le « tout ou rien ».

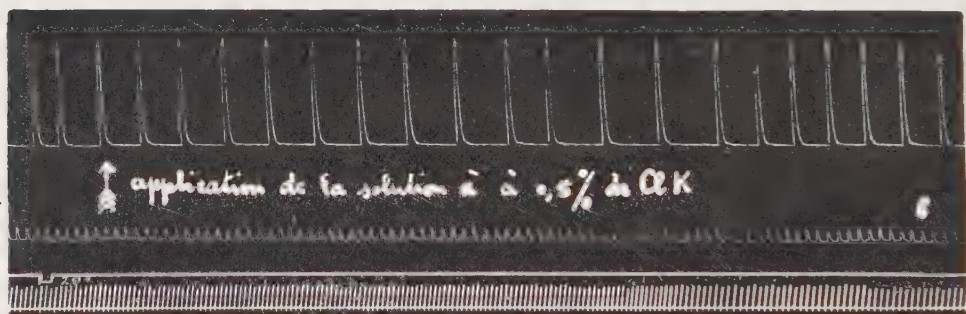
g) L'abolition de « tout ou rien » peut s'observer quand le ventricule bat encore.

2. *Résumé.* — 1<sup>o</sup> L'application des doses fortes de potassium entraîne l'arrêt en contracture du myocarde ;

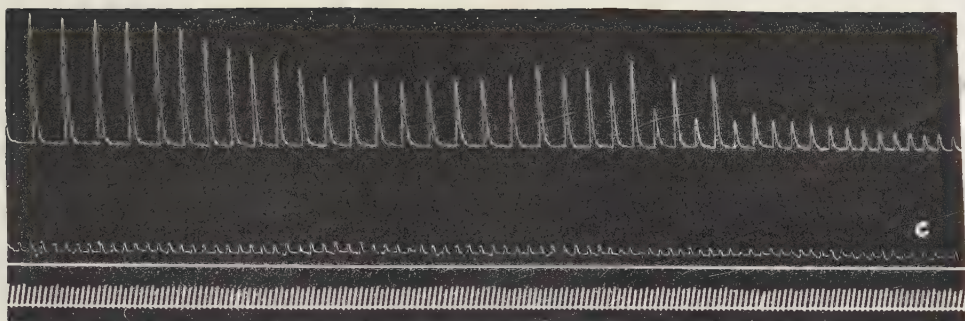
2<sup>o</sup> Dans la phase d'intoxication croissante (par les doses faibles) ou de désintoxication croissante (doses fortes), le « tout ou rien » est aboli.



a) 5 minutes après le début de l'expérience



b) 20 minutes après la ligature auriculo-ventriculaire.



c) 15 minutes après l'application de la solution de KCl.

d) 5 minutes après l'arrêt du ventricule et 40 minutes après la première application.

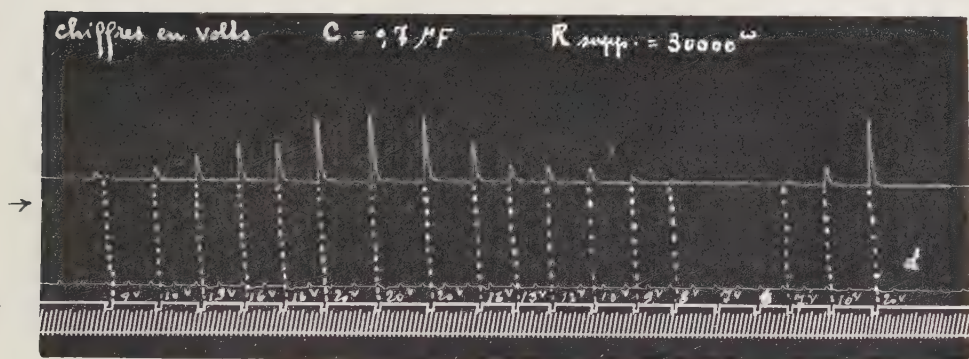


FIG. 9. — 4 février 1935 (autre expérience) : Cœur *in situ* de *R. fusca* ♂.  
Application d'une solution potassique après séparation des cavités  
par la ligature.

- 3° Avant l'arrêt, le ventricule présente de l'arythmie ;  
 4° L'action du potassium est réversible.

B) *Cas du potassium injecté sous la peau dans le sac lymphatique.*

Les injections ont été faites avec des concentrations du KCl variant entre 0,5 p. 100 et 2 p. 100 dans la solution de Ringer, sur des animaux dont le poids varie entre 25 et 45 gr. Les quantités injectées correspondent, suivant le poids de l'animal, à 0,5 cm<sup>3</sup> jusqu'à 2 cm<sup>3</sup> et rarement à 3 cm<sup>3</sup>.

Nos expériences, au nombre de 20, ont porté sur *Rana fusca*, mais plus souvent sur *Rana esculenta* ♀. Ces animaux sont en général depuis peu au laboratoire.

Nous avons empêché le cœur de se dessécher en laissant, soit la préparation sous une cage de verre donnant passage aux fils qui attachent le cœur à l'inscripteur, soit en entourant le cœur de papier filtre imbibé d'eau physiologique.

Dans 3 expériences, nous avons humecté le cœur avec le liquide physiologique à taux de potassium plus élevé qu'à l'état normal et quelquefois nous avons eu l'arrêt du cœur dès sa mise à nu.

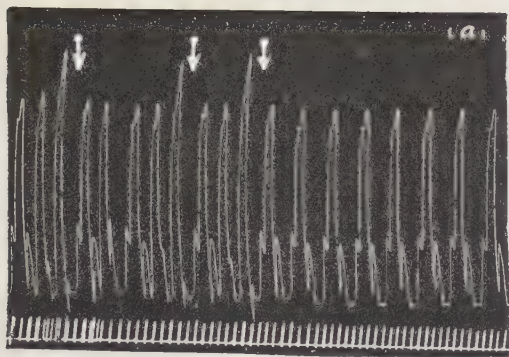
1. *Analyse des faits enregistrés.* — Quand la dose de potassium injectée est forte, nous avons, dans le cas où la mise à nu du cœur s'est faite de 1/2 à 3 heures après l'injection, constaté presque toujours une dissociation auriculo-ventriculaire de forme simple  $\left( \frac{O}{V} = \frac{2}{1} \right)$  ou plus ou moins compliquée (fig. 10).

Il n'est pas rare de voir sur les graphiques le ventricule fonctionnant de son rythme propre avec des contractions à amplitude variable.

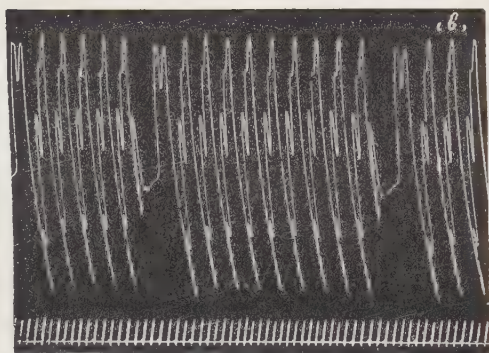
Au cours de cette phase et pendant l'arrêt myocardique, il s'établit *un régime de suppression de « tout ou rien »* (fig. 11 et 12) *qui va en s'atténuant jusqu'au retour à l'état normal de fonctionnement par le « tout ou rien ».*

Quelques faits que nous avons relevés dans les cas d'intoxication potassique, et que nous relatons ici pour ne plus les répéter, sont :

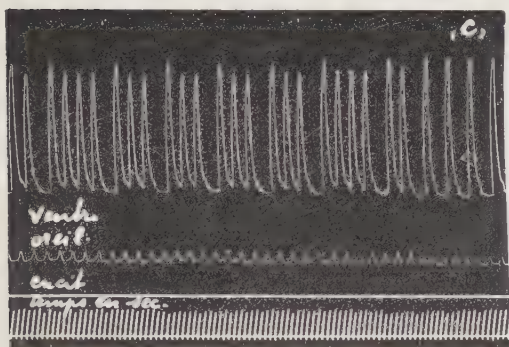
a) Quand l'intoxication est avancée, la phase d'inexcita-



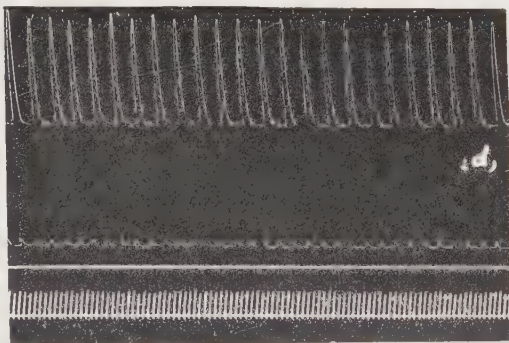
a) 29 décembre 1934 : *R. fusca* ♂. Injection sous-cutanée de 3 cm<sup>3</sup> de la solution 2 p. 100 de KCl (grenouille de 45 gr.). 40 minutes après.



b) 31 décembre 1934 : *R. temporaria* ♂. Injection sous-cutanée de 3 cm<sup>3</sup> de la solution à 1 p. 100 de KCl (grenouille de 40 gr.). 4 heures après.



c) 30 janvier 1935 : *R. esculenta* ♂. Injection dans le sac lymphatique de la solution potassique 1 p. 100 (1 cm<sup>3</sup> 5) (grenouille de 40 gr.). 3 h. 1/2 après.



d) 31 janvier 1935 : *R. esculenta* ♀. Injection dans le sac lymphatique de 2 cm<sup>3</sup> de la solution potassique 1 p. 100 (grenouille de 37 gr.). 1/2 heure après.

FIG. 10. — Injection sous-cutanée dans le sac lymphatique dorsal d'une solution différemment concentrée de potassium.



a) 2 heures après l'injection.



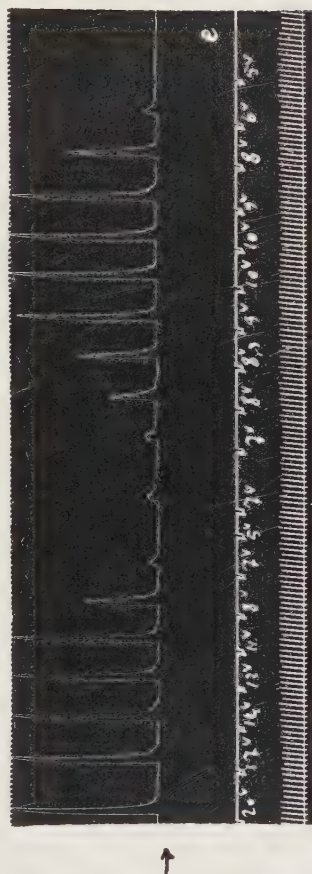
b) Avant l'application de la solution à 0,2 p. 100 de KCl.



c) Après l'application



d) 20 minutes après.



e) 12 minutes après.

FIG. 11. — 15 janvier 1935 : *R. esculenta* ♀. Injection dans le sac lymphatique de 2 cm<sup>3</sup> de la solution à 1 p. 400 de KCl (grenouille de 35 gr.).

bilité est très allongée. Pour avoir une réponse, il faut exciter le cœur pendant la pause diastolique, qui peut d'ailleurs déjà être de durée très variable.

b) Après l'arrêt, nous avons souvent constaté que la série des contractions provoquées ne débute pas par l'escalier de Bowditch. Ce phénomène ne fait son apparition que quand la désintoxication est près d'être complète, c'est-à-dire quand la coordination des mouvements s'est de nouveau établie entre les fibres myocardiques ventriculaires.

c) La hauteur des contractions après la reprise dépasse peu à peu de beaucoup celle des systoles primitives, ce qui est conforme à ce que d'autres auteurs (Martin) ont signalé dans ce sens. D'ailleurs, le fait d'allongement de la phase d'inexcitabilité mentionné fut aussi noté par d'autres expérimentateurs.

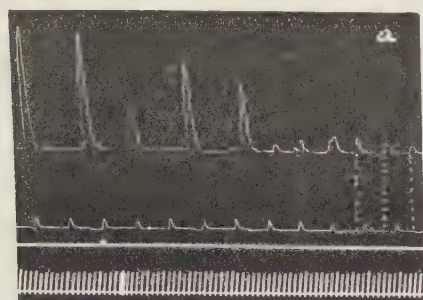
Le « tout ou rien » peut visiblement faire défaut avant l'arrêt définitif du ventricule. Il est tout à fait aboli et pendant longtemps, suivant l'état avancé d'intoxication ou l'état du cœur.

2 cas particuliers :  $\alpha$ ) Dans une expérience (2 février 1935), nous avons eu l'occasion d'enregistrer les contractions provoquées du cœur de *Rana esculenta* injectée de 2 cm<sup>3</sup> d'une solution potassique à 1 p. 100 (0,1 mg. par gr. de l'animal) dont les battements spontanés étaient arrêtés. Quand le cœur est découvert, la figure 13 montre que la loi est bien supprimée. Le lavage du cœur fait par un pinceau trempé dans le liquide de Ringer laisse apparaître, après 2 ou 3 minutes, le retour au fonctionnement par le « tout ou rien ». Le ventricule se remet à battre avec un rythme qui va en s'accélégrant et la hauteur des contractions augmente aussi (fig. 14).

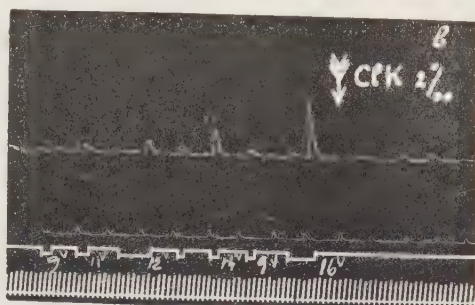
$\beta$ ) Dans l'expérience du 28 février 1935, 2 cm<sup>3</sup> de la solution physiologique à 1 p. 100 de KCl (grenouille de 30 gr.) sont injectés dans le sac lymphatique de *Rana esculenta* ♀. Nous commençons à enregistrer les mouvements du cœur 4 heures après l'injection. Aux contractions d'abord peu amples, coordonnées et puis dissociées des deux cavités cardiaques, succède une arythmie qui va en s'accroissant avec l'amplitude changeante des contractions ventriculaires.

Après 2 heures, le ventricule se ralentit de plus en plus, pour s'arrêter définitivement 3 heures environ après le début de l'enregistrement. L'oreillette n'a presque pas changé son

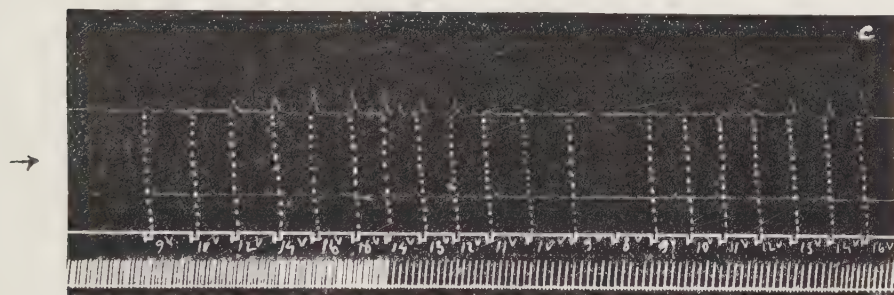
rythme. A ce moment, comme nous avons employé le système simple enregistreur (à une seule plume), nous pinçons le ventricule à sa base, par une serre fine que nous fixons sur la planchette de liège, pour que désormais les mouvements auriculaires ne s'enregistrent plus sur le tracé commun des 2 cavités.



a) 40 minutes après le début de l'enregistrement.



b) 16 minutes après.



c) 15 minutes après l'arrêt du ventricule.

FIG. 12. — 31 janvier 1935 (suite de l'expérience citée p. 45) : *R. esculenta* ♀. Injection dans le sac lymphatique de 2 cm<sup>3</sup> de la solution potassique à 1 p. 100.

L'excitation électrique du ventricule, à ce moment, montre l'absence de « tout ou rien » avec des contractions qui diminuent d'amplitude jusqu'à l'inexcitabilité du ventricule (fig. 15).

Pendant l'arrêt, par des doses fortes, nous n'avons pas constaté une reprise spontanée des fonctions si aucune cause ranimatrice ne vient inhiber l'action du KCl. Cependant



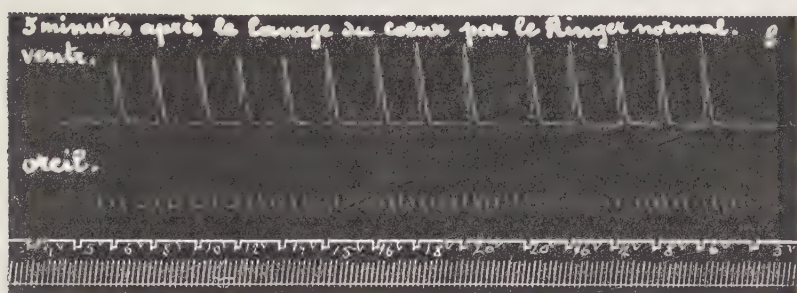
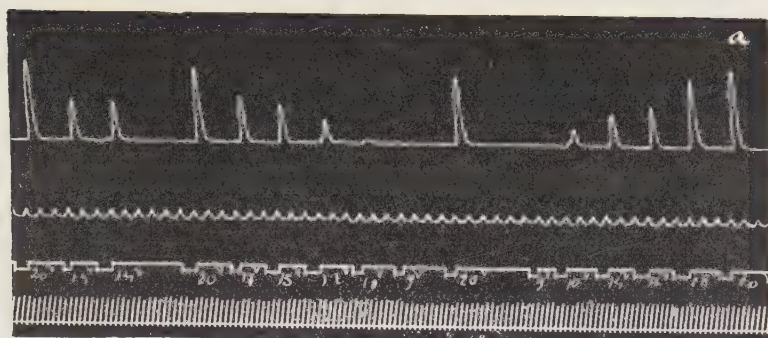


FIG. 13. — 2 février 1935 : *R. esculenta* ♀. Injection dans le sac lymphatique de 2 cm<sup>3</sup> de la solution de KCl 1 p. 100 (grenouille de 40 gr.). 2 heures après en (a) le ventricule est arrêté ; en (b) 30 minutes après le début de l'enregistrement et 5 minutes après le lavage.

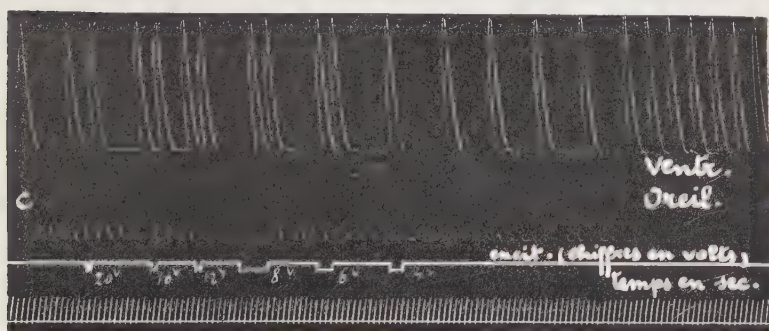


FIG. 14. — 2 février 1935 (suite de l'expérience ci-dessus) : *R. esculenta* ♀. Injection 15 minutes après le lavage du cœur au Ringer normal.



*a)* Début de l'enregistrement.



*b)* 1 heure après.



*c)* 30 minutes après.



*d)* 30 minutes après.



parfois, malgré la persistance de la cause perturbatrice, nous avons remarqué une échappée du myocarde et tendance vers le « tout ou rien », ce qui, fait remarquable, avoisinait une période pendant laquelle le myocarde répond par des contractions de moins en moins amples avec des Intensités de plus en plus fortes.

Enfin nous signalons, comme l'a noté Martin, que la reprise de l'excitabilité et du fonctionnement normal du ventricule, après le lavage au Ringer, se fait avec un temps de latence qui paraît ne pas dépendre de la dose de potassium, mais qui n'est pas sans rapport avec la durée totale de l'expérience et peut-être avec les conditions dans lesquelles se trouve le cœur.

2. *Résumé.* — 1<sup>o</sup> L'injection d'une solution potassique à dose appropriée dans le sac lymphatique amène chez la grenouille la dissociation des différentes cavités cardiaques ;

2<sup>o</sup> Quand nous laissons agir seulement le potassium introduit dans la circulation, l'arrêt est toujours en relâchement diastolique, sans contraction préalable, avec les doses variant entre 0,5 et 2 p. 100 que nous avons employées ;

3<sup>o</sup> Le « tout ou rien » est aboli pendant cet arrêt, phénomène qui est net surtout quand les systoles auriculaires spontanées sont supprimées sur le tracé du ventricule.

C) *Cas du potassium employé par la méthode de perfusion.*

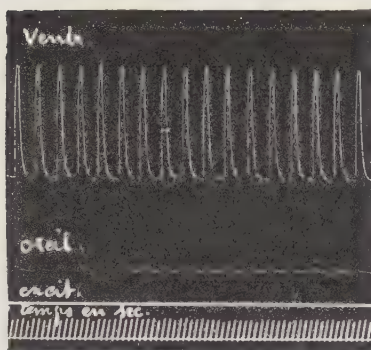
Empoisonner progressivement et efficacement le myocarde en le maintenant constamment en milieu toxique dont la nature et le pourcentage des composants nous sont connus, et suivre les stades que parcourent l'excitabilité et la contractilité myocardiques, ce sont là les buts que nous poursuivons en perfusant le cœur avec le liquide de Ringer contenant la substance que nous voulons faire agir sur le cœur. Et pour ce faire, nous opérons la perfusion sur le cœur entier *in situ* ou isolé, et sur le ventricule.

Nous étudierons d'abord les 2 cas de perfusion du cœur entier et nous verrons si nous pouvons les rapprocher intégralement des 2 cas précédemment étudiés. Nous étudierons ensuite les faits constatés dans le ventricule ou la pointe isolée.

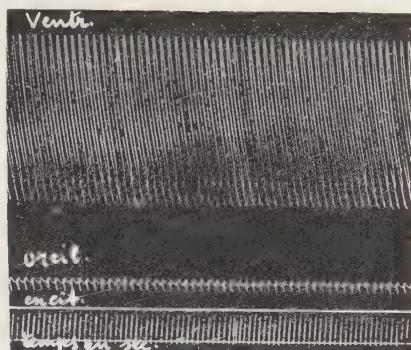
I. *Cas du cœur in situ.* — Les expériences, pour la plupart

à caractère négatif, sont édifiantes pour le bien-fondé d'un raisonnement sur l'action du potassium.

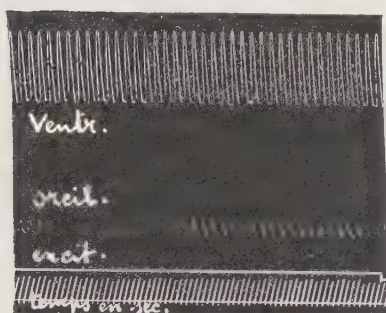
Une série de 10 expériences a été faite au mois de février 1935 sur le cœur de la seule espèce *R. esculenta* ♀ et ♂ avec



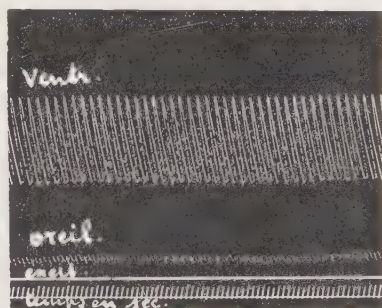
Expérience du 5 février 1935 :  
*R. esculenta* ♂. Cœur *in situ*  
en perfusion.



Expérience du 12 février 1935 :  
*R. esculenta* ♀.



Expérience du 16 février 1935 :  
*R. esculenta* ♂.



Expérience du 20 février 1935 :  
*R. esculenta* ♂.

FIG. 16. — Cœur *in situ* de la grenouille en perfusion avec le liquide de Ringer. Débuts de l'expérience.

des doses qui varient entre 0,03 et 0,08 p. 100, c'est-à-dire jusqu'à 4 fois la dose du KCl dans le liquide normal. A cette époque, des doses plus fortes de potassium nous ont paru paralysantes du myocarde.

Nous analyserons les faits constatés pendant ces expériences et nous les rapprocherons de ceux qu'on peut relever par l'analyse des graphiques concernant la perfusion du cœur isolé.

*Analyse des faits enregistrés.* — Avec la méthode que nous avons employée pour la perfusion du cœur *in situ*, il est un peu difficile de régler la pression, ce qui fait que le rythme est un peu ralenti et les contractions parfois très peu amples (fig. 16).

Cependant, ce même état peut parfois rester invariable assez longtemps pour qu'on puisse essayer de faire agir la solution potassique. Seulement, pendant le changement de liquide, le temps que l'on met à régler la pression du nouveau liquide peut suffire à changer l'allure des systoles cardiaques. Ce défaut étant supprimé par la vitesse de réglage, nous notons les quelques points essentiels de ces expériences.

1<sup>o</sup> *Doses faibles.* — Avec des doses faibles de potassium (0,03 à 0,05 p. 100 du KCl) le passage du liquide potassique accélère d'abord faiblement le rythme des contractions, qui s'amplifient en même temps si celles-ci ont été faibles auparavant; ensuite il y a un ralentissement des contractions.

Avant l'arrêt du ventricule, les cavités peuvent présenter une dissociation de rythme avec des formes très variées des systoles ventriculaires (groupements en escalier ascendant ou descendant, systoles arythmiques avec amplitudes variables, rétablissement momentané, de temps en temps, du rythme coordonné normal, etc... (fig. 17).

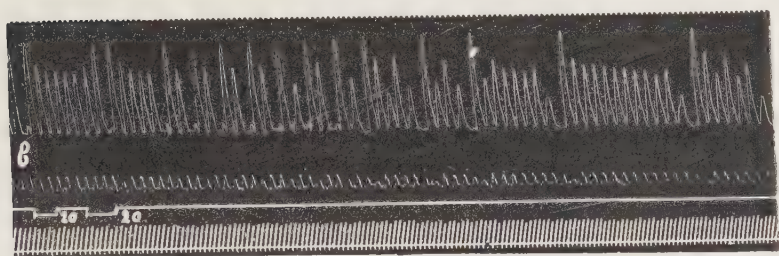
L'arrêt du ventricule s'obtient tardivement. Si l'expérience n'a pas duré très longtemps (24 heures au plus), l'arrêt peut s'opérer d'un seul coup dans une période où le ventricule, en dissociation avec l'oreillette, a maintenu depuis un certain temps une amplitude invariable. Pendant cet arrêt, le « tout ou rien » persiste (fig. 18).

Quand l'empoisonnement potassique et le lavage au Ringer ont été répétés 2 ou 3 fois, la solution de potassium devient plus vite intoxicante qu'au début de l'expérience.

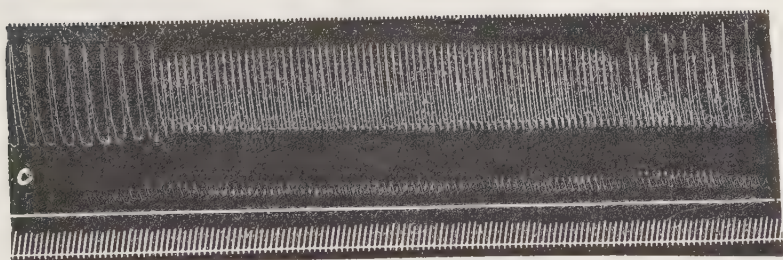
L'arrêt se fait dans ce cas avant que l'amplitude des systoles spontanées soit très diminuée. Pendant cet arrêt, la loi de « tout ou rien » paraît être supprimée. Le seuil des excitations est relativement très élevé et la force des systoles provoquées va en diminuant (fig. 19).



a) 30 minutes après le début de l'expérience ; passage du liquide potassique.



b) 15 minutes après.



c) 20 minutes après.

FIG. 17. — Expérience du 12 février (suite) : *R. esculenta* ♀. Cœur *in situ* en perfusion avec le Ringer à 0,04 p. 100 de KCl (liquide normal à 0,02 p. 100 de KCl).

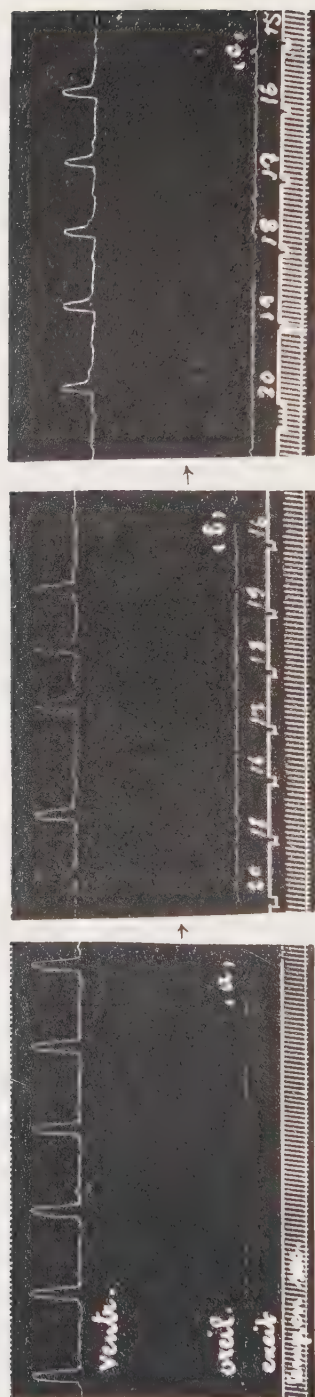


FIG. 18. — 18 février 1935 : Cœur *in situ* de *R. esculenta* ♀ en perfusion avec la solution de Ringer à 0,05 p. 100 de KCl : a) 5 heures après le début de l'expérience et 4 h. 4/2 après le passage du liquide potassique, le graphique représente l'état du cœur immédiatement avant l'arrêt ; b) 5 minutes après l'arrêt ; c) 20 minutes après.

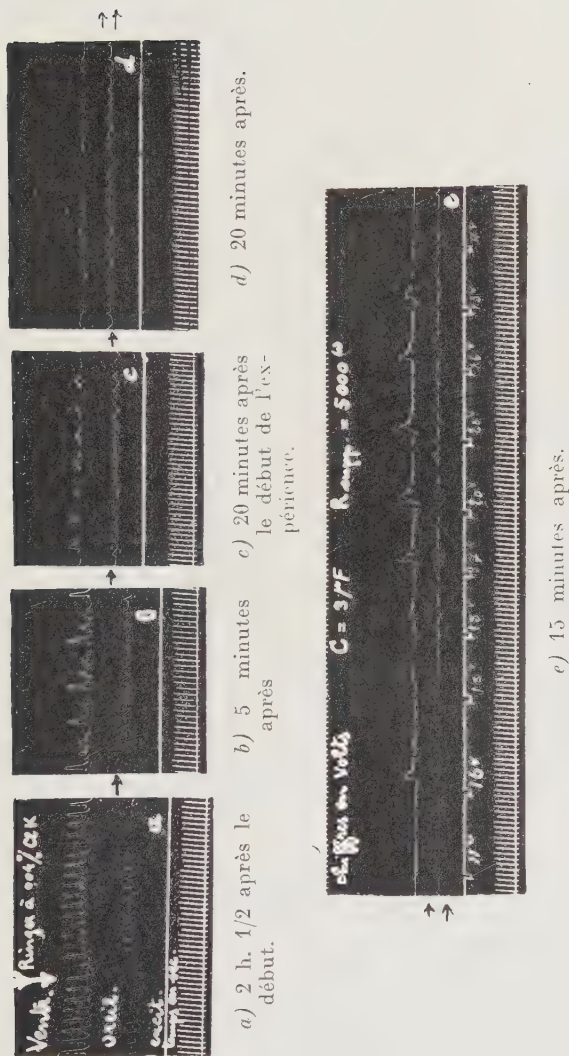
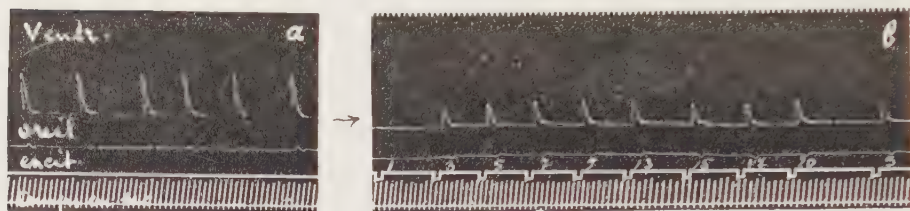


FIG. 19. — Expérience du 12 février 1935 (suite) : *R. esculenta* ♀.  
a) représente l'état du cœur après le deuxième passage du liquide potassique, le cœur étant une fois lavé.

Malgré l'état de fatigue du cœur, la reprise des mouvements après le lavage au Ringer normal se fait rapidement.

2° *Doses fortes.* — Avec des doses de 0,06 à 0,08 p. 100 de KCl dans le liquide de Ringer, les résultats sont plus nets.

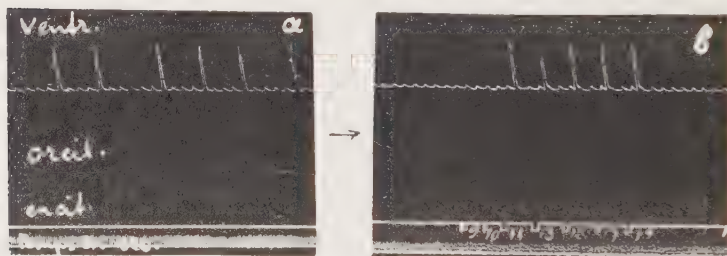
Avec le passage de cette solution potassique, il y a toujours



a) 35 minutes après le début de l'expérience, 10 minutes après l'empoisonnement au KCl 0,08 p. 100 immédiatement avant l'arrêt.

b) 7 minutes après.

Expérience du 18 février 1935 : *R. Esculenta* ♀. Cœur *in situ* en perfusion.



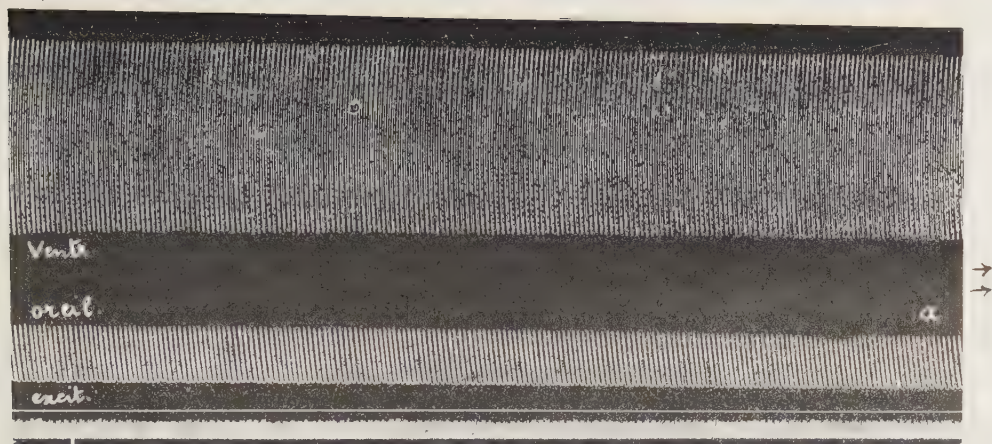
a) 3 h. 1/2 après le début de l'expérience, 3 h. 1/4 après le passage du liquide à 0,06 p. 100 de KCl et immédiatement avant l'arrêt.

b) 10 minutes après l'arrêt du ventricule, les battements de l'oreillette se répercutent sur le tracé du ventricule.

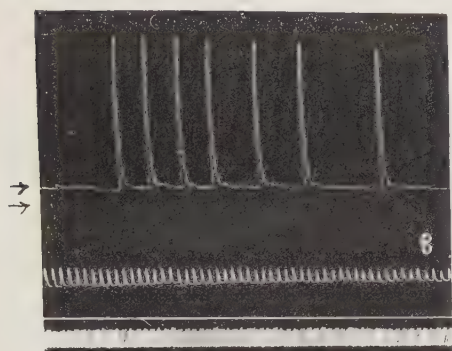
FIG. 20. — Expérience du 21 février 1935 : *R. esculenta* ♂. Cœur *in situ* en perfusion.

un ralentissement et un abaissement de la hauteur systolique (ceci surtout dans le cas où la hauteur des systoles, avant le passage du liquide toxique n'est pas très affaiblie).

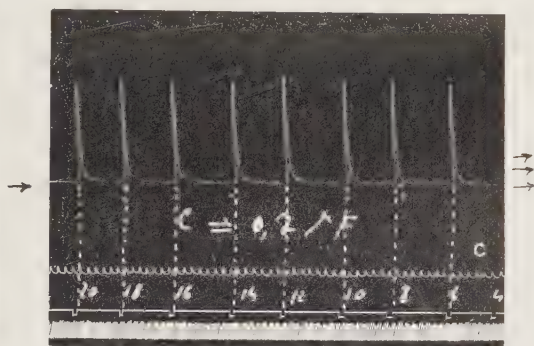
Lorsque l'arrêt n'est pas immédiat et durable, le cœur peut



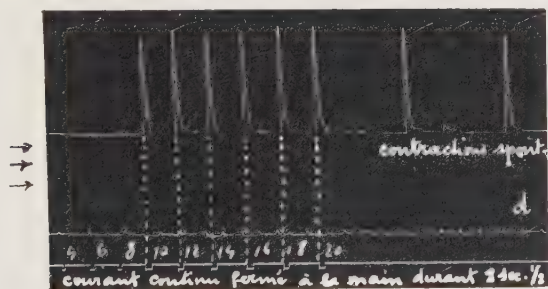
a) Le début de l'expérience.



b) 3 heures après, immédiatement avant l'arrêt et 10 minutes après le passage du liquide à 0,06 de KCl.



c) 10 minutes après l'arrêt.



d) 35 minutes après.

FIG. 21. — Expérience du 25 avril 1935 : *R. esculenta* ♀. Cœur isolé et perfusé.

reprendre avec un rythme lent, présentant certains aspects d'empoisonnement potassique que nous avons rencontrés dans les autres cas.

Ici encore, nous avons pu constater que l'arrêt, quand les systoles ventriculaires maintiennent la même hauteur, n'amène pas la suppression de « tout ou rien » (fig. 20).

II. *Cas du cœur isolé.* — Nos expériences de perfusion sur le cœur isolé sont faites avec des doses de 0,06, 0,08, 0,09 et 0,1 p. 100 de KCl dans le liquide de Ringer, au début du printemps et au mois d'octobre.

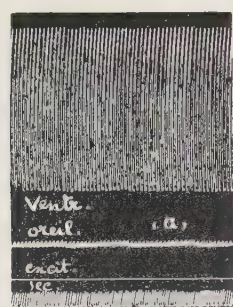
Dans ce cas, nous avons pu améliorer la méthode de réglage de pression des liquides, et la solution toxique peut être amenée modérément pour qu'elle n'agisse pas par sa brusque arrivée.

1. *Analyse des faits.* — Dans 6 cas sur 9, nous avons trouvé que l'intoxication potassique supprimait dans la masse ventriculaire, pendant l'arrêt et même quand le ventricule possède encore des mouvements spontanés, la coordination des mouvements des fibres musculaires.

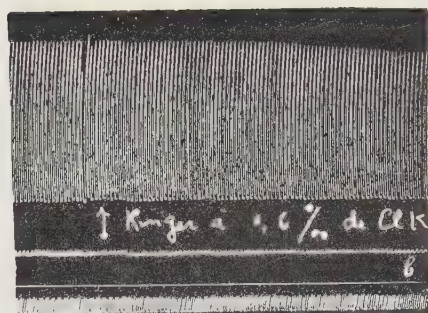
Nous notons que, vraisemblablement, toutes les fois que l'arrêt du ventricule est dû à une intoxication superficielle inhibant momentanément le fonctionnement du cœur, la loi de Ranvier persisterait toujours (cas d'expériences qui n'ont pas abouti à l'absence de « tout ou rien »). *L'arrêt est alors net et il n'y aurait pas immédiatement avant l'arrêt ce régime irrégulier à systoles d'amplitudes variables dont nous avons fait mention ailleurs* (fig. 21).

Pendant cet arrêt, le cœur est toujours et uniformément excitable, avec un seuil relativement bas. *En outre, durant cet arrêt diastolique, quelle que soit sa longueur, nous ne constatons pas la diminution parfois brusque et exagérée de la hauteur des contractions provoquées au cours des différents essais d'excitation, indice probable d'une intoxication qui va en augmentant jusqu'à ce que le myocarde devienne inexcitable* (fig. 22).

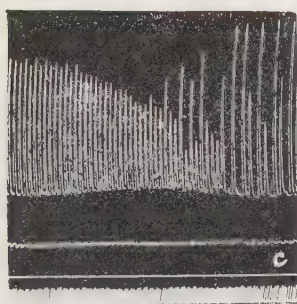
Il n'est peut-être pas superflu de dire que, dans nos expériences du mois d'octobre, nous avons parfois employé, comme liquide normal de perfusion, la solution préconisée par Boyer et Cardot, destinée aussi au cœur de l'escargot. La comparaison des graphiques (fig. 23, 24), obtenus avec le liquide



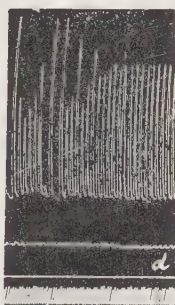
a) Le début.



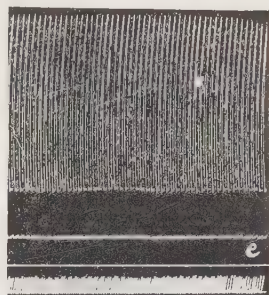
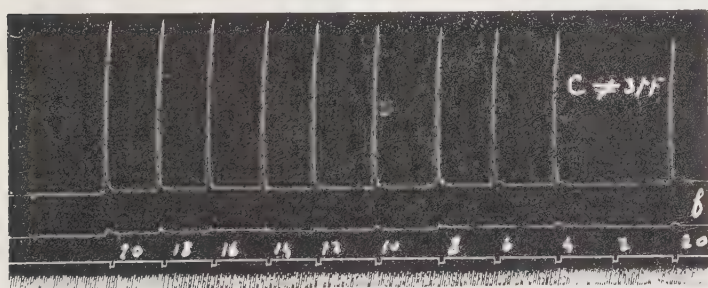
b) 35 minutes après



c) 10 minutes après.



d) 5 minutes après.

e) 10 minutes après  
et avant l'arrêt.

f) 15 minutes après.

FIG. 22. — Expérience du 24 avril 1935 : *R. esculenta* ♀. Cœur isolé et perfusé.

que nous employions généralement pour la grenouille et celui-ci, nous a montré que souvent ce dernier aurait plutôt une action affaiblissante sur le cœur, action qui peut être attribuée, il

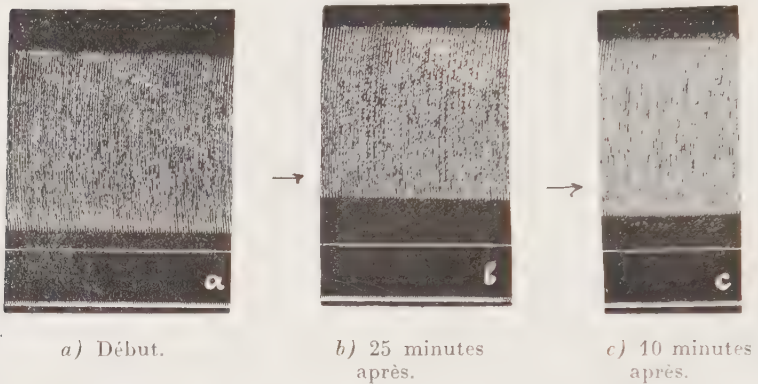


FIG. 23. — Expérience du 23 octobre 1935 : *R. esculenta* ♂. Cœur isolé et perfusé avec Ringer.

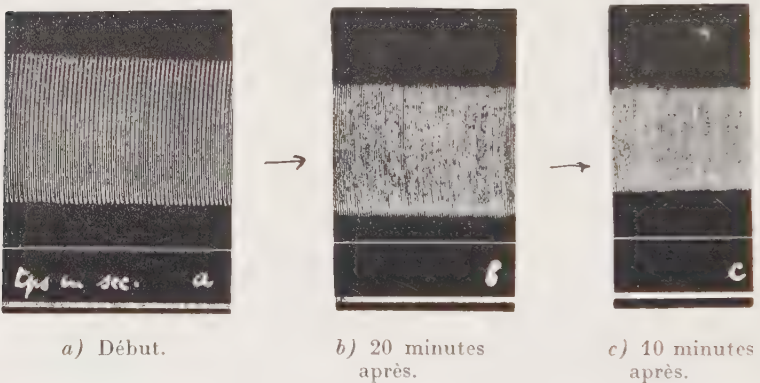


FIG. 24. — Expérience du 14 octobre 1935 : *R. esculenta* ♂. Cœur perfusé avec le liquide de Boyer et Cardot.

nous semble, à la concentration insuffisante des ions K de ce liquide pour la saison.

A part les cas que nous avons cités ci-dessus, nous avons toujours trouvé que la solution potassique supprime les mouvements coordonnés des éléments myocardiques ventriculaires,

après avoir amené un certain degré de perturbation dans le fonctionnement normal des cavités cardiaques.

Comme dans les autres formes d'empoisonnement potassique, le passage du liquide riche en potassium dans le cœur isolé aurait, pendant les premiers instants, une action inotrope et parfois chronotrope négative sur le muscle du ventricule. Celui-ci recommence ensuite à battre arythmiquement, avec des contractions qui peuvent atteindre l'amplitude primitive des systoles normales ou la dépasser, alternant avec d'autres contractions plus faibles.

Dans cette phase de pauses diastoliques et d'amplitudes systoliques variées, il était intéressant de chercher ce que devient la hauteur des systoles provoquées par rapport aux systoles naturelles avant et après l'empoisonnement. Nous savons que celles-ci restent inchangées et sont légèrement plus petites que les contractions spontanées, tant que le cœur bat normalement.

D'après les observations relevées sur nos graphiques (fig. 25), il nous semble :

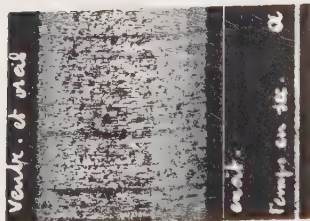
1<sup>o</sup> que dans certaines mesures, le temps qui s'écoule entre une systole spontanée et une systole provoquée interviendrait favorablement dans l'amplitude de cette dernière, malgré l'établissement d'une dissociation auriculo-ventriculaire ;

2<sup>o</sup> que cette amplitude n'est pas indifférente, suivant que la systole spontanée qui précède immédiatement l'extrasystole est plus ou moins forte.

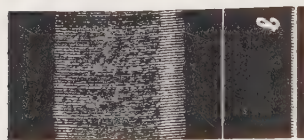
La courbe qui joint les sommets des systoles pré-extrasystoliques et celle qui couvre les extrasystoles nous ont montré, dans plusieurs expériences, qu'à une variation d'amplitude des systoles spontanées correspond une variation d'amplitude des systoles provoquées (fig. 26).

Il n'est pas aisé de trouver le sens de la variation des extrasystoles, le sens de la variation des systoles étant impossible à suivre. Seulement, il nous paraît que, pour les grandes Intensités, les extrasystoles varient à peu près dans le même sens que les systoles spontanées (fig. 27, 28).

Après cette période, pendant laquelle l'amplitude des extrasystoles paraît être influencée par les systoles ventriculaires assez fréquentes et à force atteignant parfois la force des contractions normales, ces dernières diminuent progres-



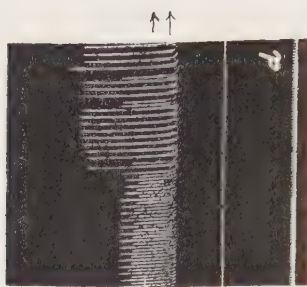
a) Début de l'expérience.



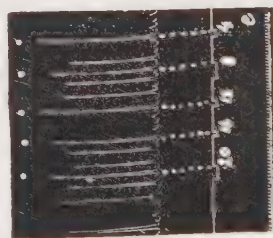
b) 35 minutes après.



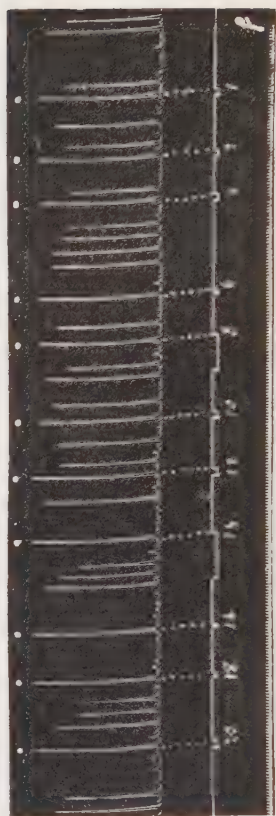
c) 10 minutes après.



d) 10 minutes après.



e) 10 minutes après.



f) 30 minutes après.



g) 25 minutes après.



h) 15 minutes après.

Fig. 25. — Expérience du 15 octobre 1935 : *R. esculenta* ♀. Cœur perfusé avec le liquide de Cardot.

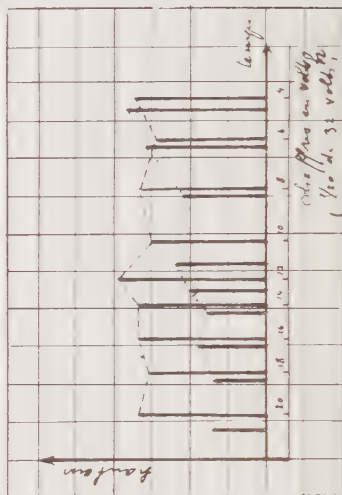
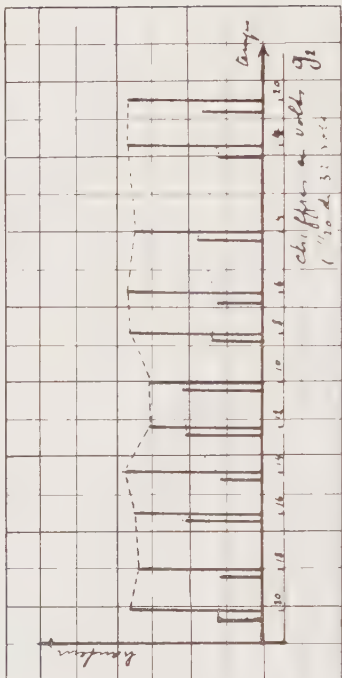
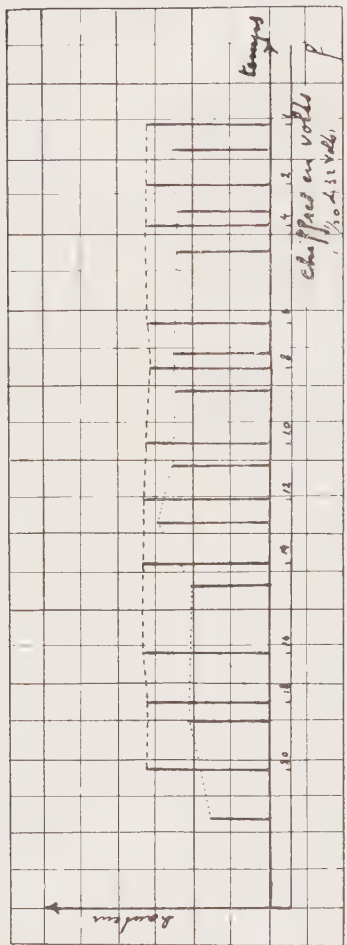
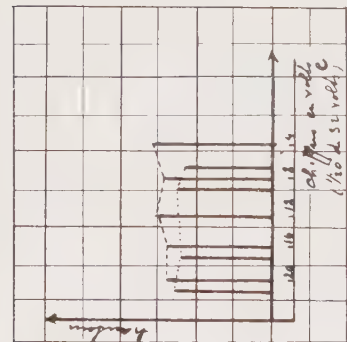
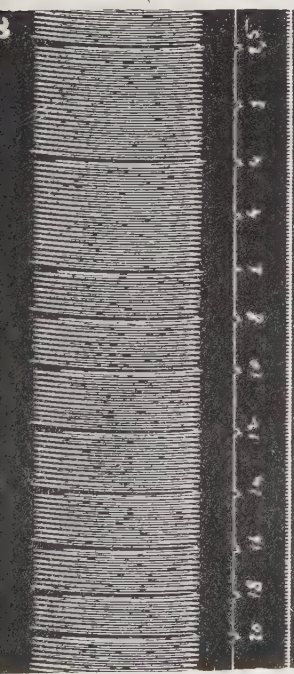


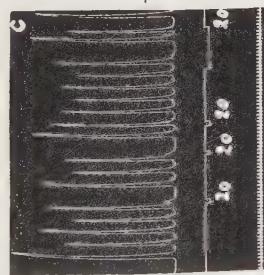
Fig. 96 Possin schematique, experience du 15 octobre 1953.



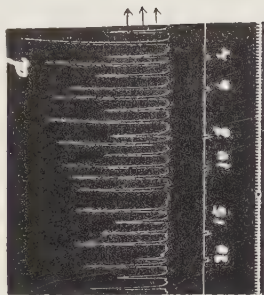
a) 40 minutes après le début de l'expérience.



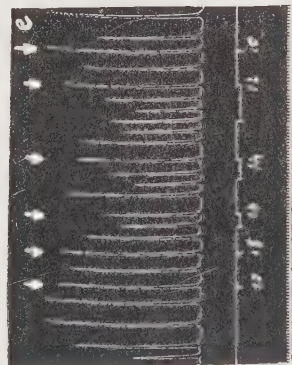
b) 5 minutes après.



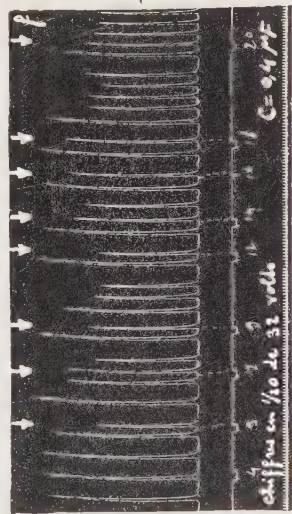
c) 35 minutes après.



d) 5 minutes après.



e) 5 minutes après.



f) 5 minutes après.



g) 5 minutes après.

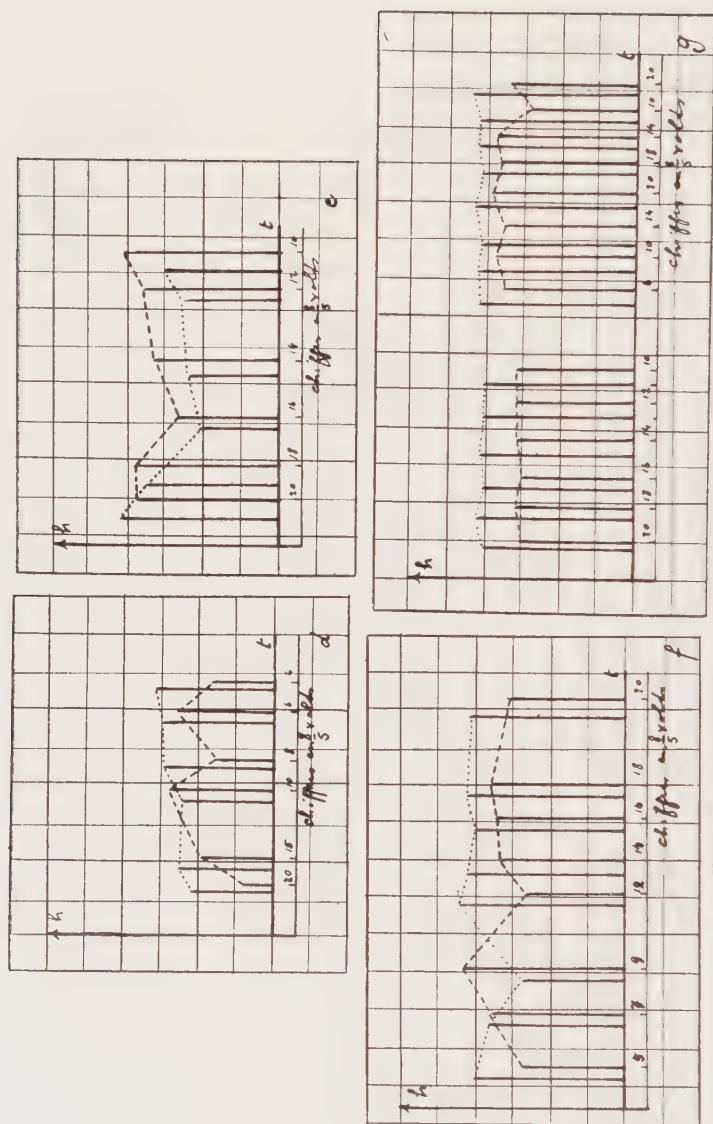


Fig. 28. — Dessin schématique, expérience du 23 octobre.

sivement de nombre et d'amplitude, les extrasystoles restant encore, pendant un certain temps, très amples (fig. 29). Le dessin schématique ci-dessus (fig. 30), relevé sur les graphiques, montre que le passage du liquide potassique continuant, la courbe-couverture des sommets des systoles, représentée par une ligne brisée, tend vers une ligne droite qui va en pente douce vers l'axe des temps. Parallèlement, on sent peu à peu l'effet des petites Intensités sur la hauteur des extrasystoles, et finalement le « tout ou rien » est aboli.

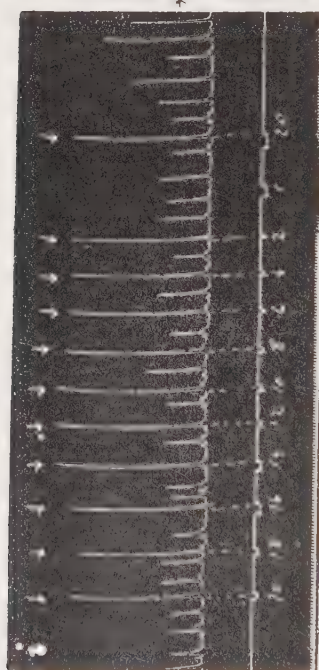
Il se peut que, malgré la présence de la solution toxique, après qu'on a eu un commencement de l'abolition de « tout ou rien », la loi s'établisse de nouveau pendant un certain temps (fig. 31, 32, 33). Le ventricule recommence alors à battre irrégulièrement, comme avant, sans jamais récupérer son rythme normal. Mais nous n'avons pas vu une reprise des battements ventriculaires sans l'intervention du liquide normal de Ringer, quand on est aux stades *m* et *n* de l'expérience du 15 octobre.

Quant à la valeur relative de l'amplitude des systoles provoquées, nous croyons pouvoir relever de l'étude des graphiques, quand cette amplitude n'est pas sujette à variations désordonnées, comme nous l'avons vu, qu'elle diminue aussi par rapport à l'amplitude des systoles normales primitives, mais qu'elle peut encore être assez grande lorsque le « tout ou rien » commence à faire défaut. Dans l'expérience du 15 octobre, la hauteur maximum de l'extrasystole à ce stade atteint les  $\frac{2}{3}$  de la hauteur des systoles primitives. Ce rapport est de  $\frac{2}{5}$  quand la suppression du « tout ou rien » est très avancée. Dans l'expérience du 23 octobre, l'amplitude maximum des contractions provoquées quand l'Intensité se fait sentir est légèrement plus petite que celle des systoles normales.

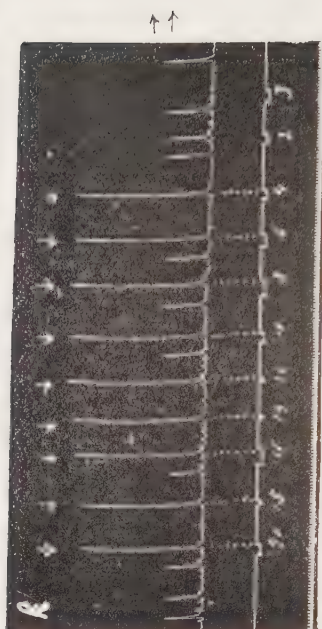
2. *Résumé des faits acquis au cours de la perfusion.* — 1<sup>o</sup> Le potassium en perfusion abolit sur le cœur le « tout ou rien », comme dans le cas de l'application ou de l'injection, avec des doses relativement faibles ;

2<sup>o</sup> On peut suivre plus facilement et d'une façon plus complète l'intoxication du potassium en perfusion sur le cœur isolé que sur le cœur *in situ* ;

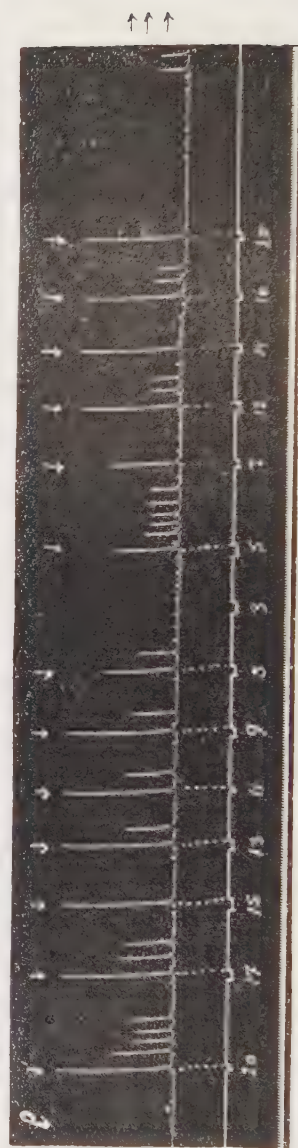
3<sup>o</sup> Avec les petites doses, l'arrêt est toujours diastolique. Les stades intermédiaires entre l'état normal et l'arrêt sont



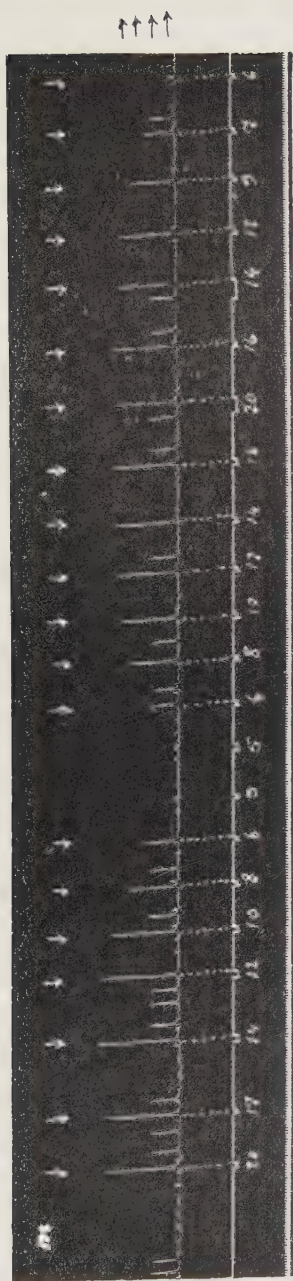
*i)* 10 minutes après l



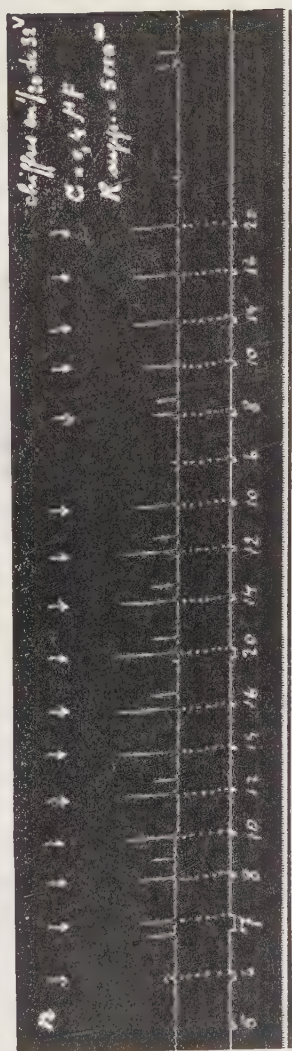
*k)* 15 minutes après.



*l)* 15 minutes après.

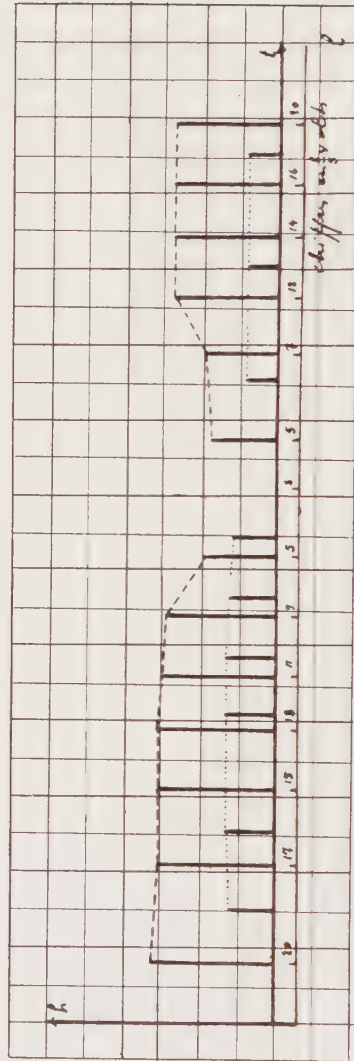
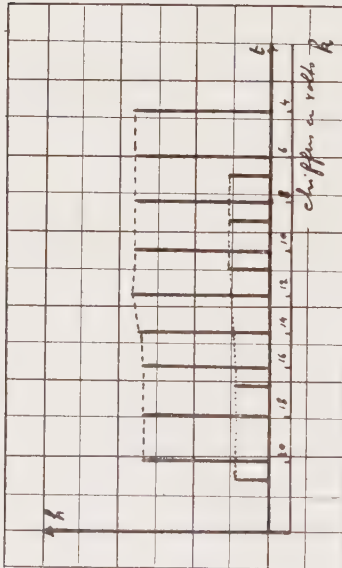
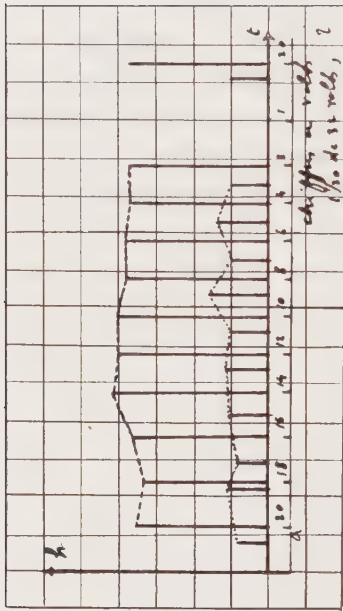


m) 7 minutes après.



n) Suite:

FIG. 29. — Expérience du 15 octobre 1935 (suite) : *R. esculenta* Q.  
Cœur perfusé avec le liquide de Cardot (fin de l'expérience).



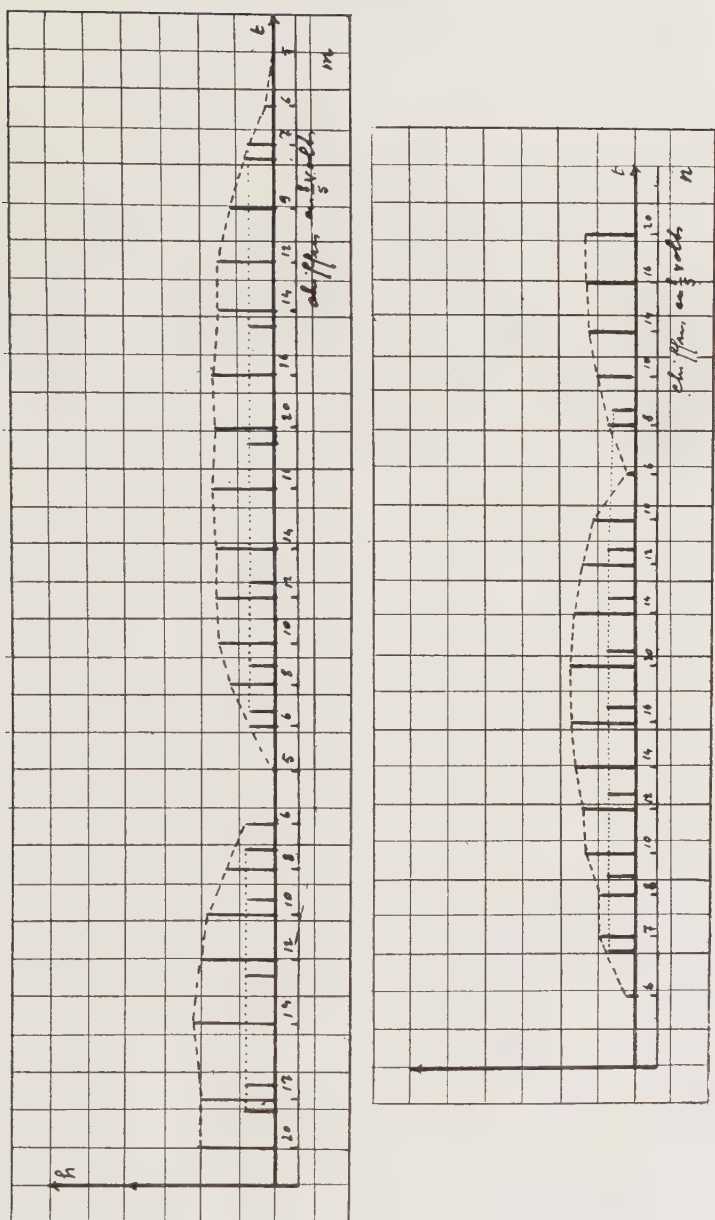


FIG. 30. — Dessin schématique, expérience du 15 octobre 1935.



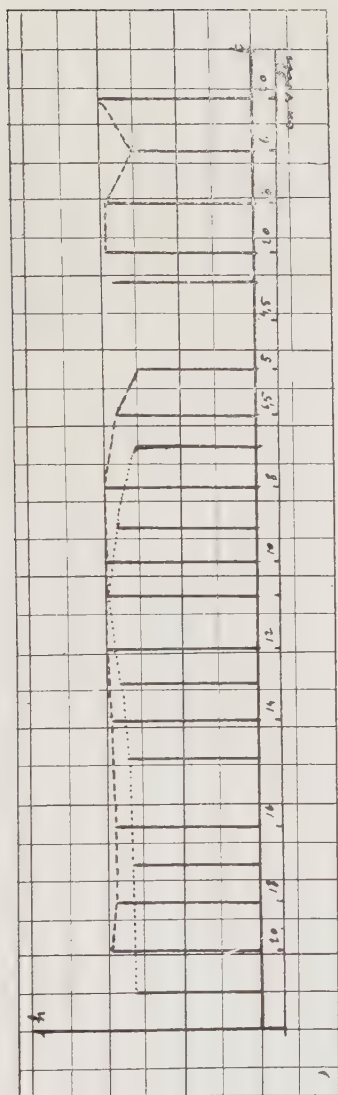


FIG. 32. — Dessin schématique. Expérience du 23 octobre.

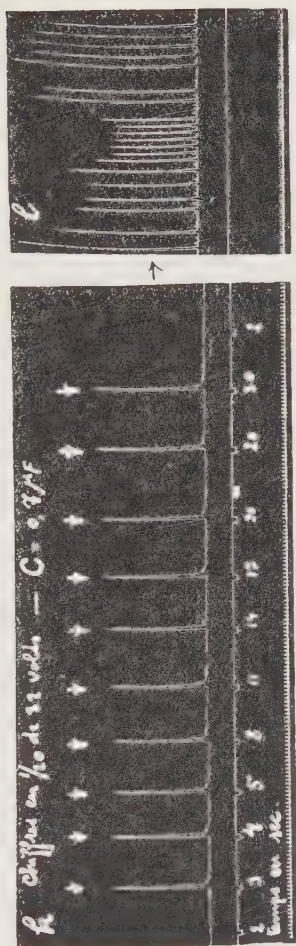
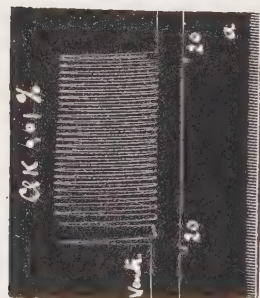


FIG. 33. — Expérience du 23 octobre 1935 (suite) : *R. esculenta* ♂. Cœur perfusé avec Ringer.



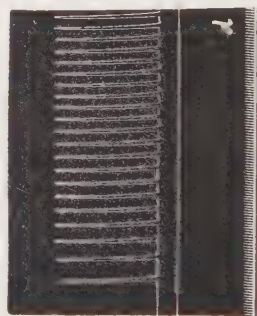
a) Début de l'expérience.  
Une excitation donne une série de contractions : on arrête le ventricule suivant qu'elle est provoquée pendant ou avant l'arrêt.



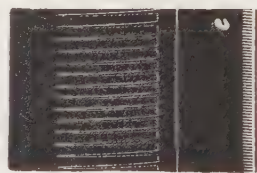
b) Un groupe périodique spontané de Luciani.  
La série ascendante débute par des contractions espacées qui se resserrent ensuite pour se ralentir après et s'arrêter finalement.



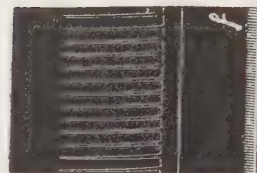
c) Dans 3 cm<sup>3</sup> de Ringer à 0,01 p. 100 irriguant les parois ventriculaires, on a ajouté 3 gouttes de Ringer à 0,1 p. 100 de KCl.



d) Le groupement périodique fait place à un régime rythmé normal qui dure un certain temps. Ce régime s'établit 15 minutes après.



e) 20 minutes après.



f) 10 minutes après.



g) 20 minutes après.

Fig. 34. Expérience du 28 juin 1935 : *R. esculenta* ♂. Ventricule complètement isolé de l'oreillette par une ligature au niveau du sillon a-v.

*prolongées, peut de nouveau arrêter les battements quand elle est lancée sur le ventricule, réalisant un groupe périodique.*

Nous signalons, en passant, qu'en contracturant un ventricule, arrêté après la ligature ou présentant les groupes périodiques, par une solution de potassium concentrée (1 p. 100 de KCl) et en le lavant après ou en le laissant se désintoxiquer peu à peu, nous avons souvent vu que le passage de Ringer normal amenait le ventricule à battre rythmiquement pendant 20 ou 30 minutes et même plus (fig. 35). Dans quelques cas, nous avons même trouvé qu'en remplaçant le liquide de Ringer normal par un Ringer à dose de potassium un peu plus élevée, le ventricule se remettait à battre d'un rythme lent mais durable (1 heure et plus), sans changement notable d'amplitude, ce qui nous a amené à croire qu'au moins, dans certaine période de l'année (septembre et octobre), le ventricule de la grenouille exigerait un taux de potassium plus élevé que le cœur entier, pour développer son automatisme et sa rythmicité. D'ailleurs, à la même période, nous avons constaté que la dose de potassium amenant une perturbation dans le myocarde ventriculaire, au point de lui faire perdre sa faculté de répondre par le « tout ou rien », est plus grande, allant parfois jusqu'à 0,15 p. 100 de KCl quand, aux mois de mai et de juin, les doses de 0,06 et 0,08 p. 100 de KCl étaient déjà suffisantes pour l'intoxiquer.

Nous avons vu, dans ce qui précède, la complexité des phases d'intoxication, lorsque nous sommes en présence de deux cavités et peut-être de deux tissus distincts dont l'un ne « s'échappe » que difficilement de la sujétion aux rythmes plus fréquents et plus difficilement changeables de l'autre. De plus, nous croyons avoir fait sentir que le pouvoir d'adaptation aux doses un peu élevées de potassium est grand quand le cœur est entier, le ventricule tendant constamment à se libérer de l'effet du potassium et à coordonner ses mouvements sur ceux des oreillettes.

Avec le ventricule seul ou sa pointe, battant automatiquement ou arrêté, nous avons pu mieux voir l'action effective du potassium sur le fonctionnement physiologique du myocarde : le temps de latence d'action du poison est très réduit et l'absence du « tout ou rien » est plus nette. Dès que la solution potassique à dose appropriée entre en contact avec les parois

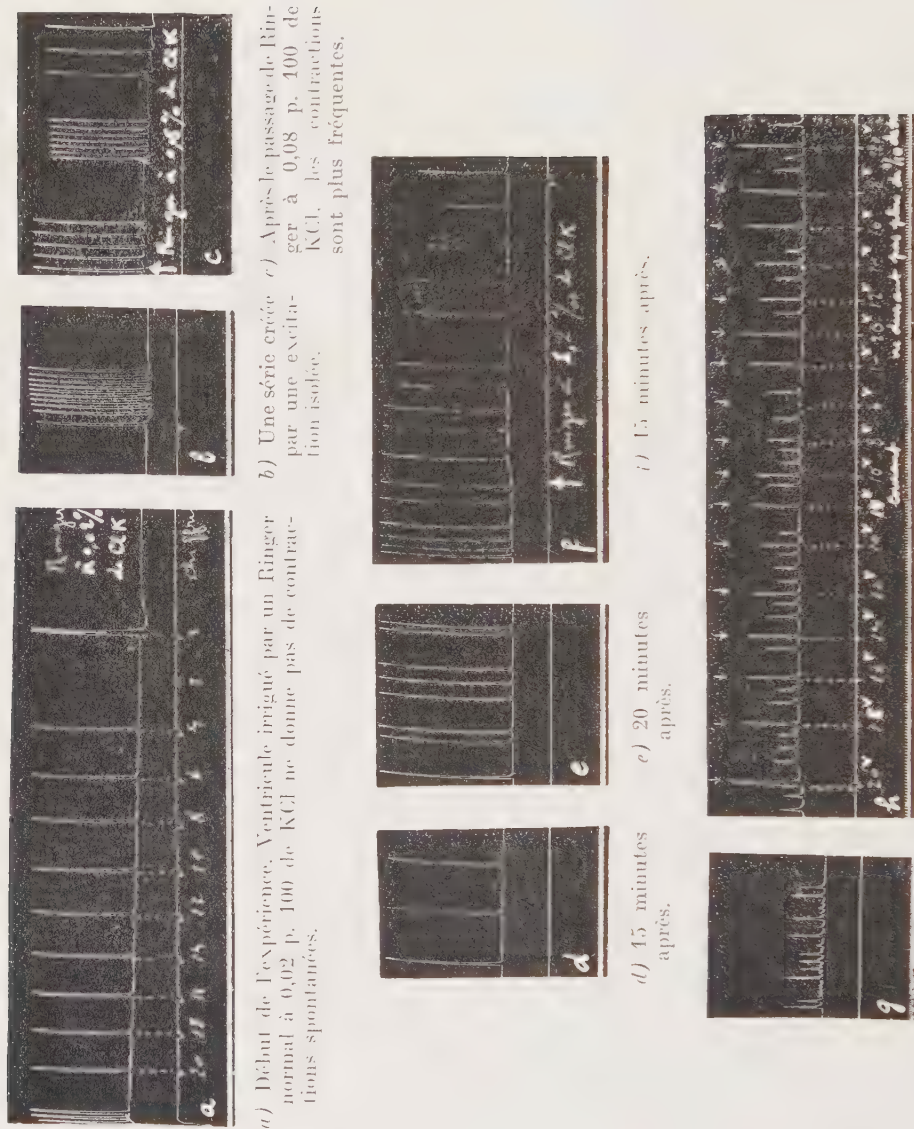
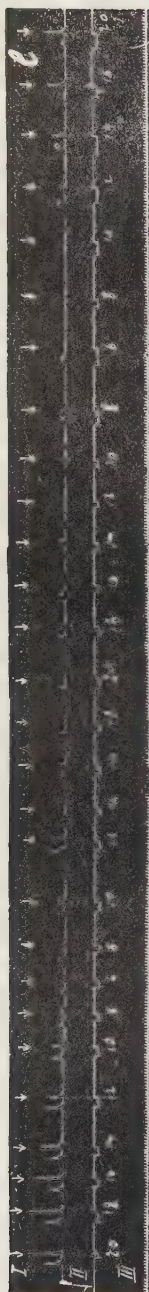


Fig. 35. — Expérience du 25 octobre 1935 : *R. esculenta* ♀. Ventricule isolé et perfusé avec circulation du liquide par l'aorte.



l) 10 minutes après. Les contractions ventriculaires vont en s'amortissant. Les extrasystoles sont provoquées par les mouvements propres du cœur; là même, il était possible de l'exciter.



m) Suite.



n) Suite avec une vitesse plus grande du cylindre. Le ventricule est complètement arrêté.

Fig. 36. — Expérience du 25 octobre 1935 (suite) : *R. esculenta* Q. Ventricule isolé et perfusé, puis intoxiqué par le KCl à 0,12 p. 100.

ventriculaires, le ventricule donne des signes d'intoxication : l'absence de « tout ou rien », si le ventricule est arrêté, la diminution progressive des amplitudes, puis leur irrégularité et finalement l'absence de « tout ou rien », si l'organe bat avant l'intoxication. Si le cœur est arrêté et que la solution de potassium est concentrée, il arrive que le contact de celle-ci avec le myocarde ventriculaire crée dans celui-ci, pendant quelques secondes, quelques battements très accélérés, pour l'arrêter ensuite. Dans ce cas, le ventricule peut être contracturé et l'absence de « tout ou rien », allant jusqu'au rétablissement de la loi de Ranvier et le fonctionnement normal, se constate pendant la phase de désintoxication croissante.

Les doses que nous avons employées dans ce genre d'intoxication sont de 0,06, 0,08, 0,1, 0,12 et 0,15 p. 100 de KCl.

Pour exciter le cœur aux mêmes moments de la diastole, nous avons réalisé un petit appareil monté sur l'appareil enregistreur dont nous nous sommes servi quelquefois pour vérifier l'absence de « tout ou rien » quand le ventricule bat encore.

La plume inscriptrice entraîne dans ses déplacements un levier très léger qui fermerait le circuit de charge pendant la phase systolique du cœur et le circuit de décharge en un même moment de la courbe descendante des systoles ventriculaires. Avec ce système, nous avons fait quelques essais qui nous ont montré suffisamment que la suppression de « tout ou rien » pourrait s'effectuer quand le ventricule n'est pas encore arrêté. D'ailleurs, dans les considérations générales de faits, nous observerons que la période d'irrégularité ventriculaire serait vraisemblablement une manifestation de l'absence de « tout ou rien ».

a) *Ventricule isolé.* — Sur les 3 expériences que nous avons effectuées sur le ventricule et avec différentes doses, nous avons toujours trouvé qu'une augmentation du taux de potassium dans le liquide normalement potassique pour le moment de l'expérience amène les mêmes changements dans l'irritabilité et la contractilité du muscle ventriculaire, que quand le potassium était employé par voie d'injection ou perfusion sur le cœur entier.

Le « tout ou rien » est supprimé quand les battements

spontanés déclinent pour venir mourir un peu plus tard sur l'axe des abscisses (fig. 35, 36).

Nous constatons en même temps, fait à remarquer, que dans le cas où la loi de « tout ou rien » est supprimée par l'emploi des décharges de condensateur sous faible capacité, elle l'est aussi quand on emploie le courant continu fermé à la main et ne durant pas plus de  $1/10$ ,  $1/5$  à 1 seconde. L'influence du temps de passage de courant se fait sentir par l'amplitude des extrasystoles, qui est plus grande quand nous employons le courant continu. De même, quand la loi persiste (expérience de la page 61) pour le courant de décharge, elle n'est pas abolie avec le courant constant, à condition, toutefois, que le temps de passage ne soit pas exagérément long et que le cœur ne soit pas fatigué, dans lesquels cas l'altération du tissu par le courant interviendrait très probablement.

b) *Pointe isolée du ventricule.* — De la même façon que pour le ventricule, la canule est introduite dans celui-ci par l'oreillette et la ligature y est faite au niveau de sa moitié inférieure.

Cette pointe, malgré le liquide de Ringer qui distend ses parois à l'intérieur, reste immobile, à part les 2 ou 3 contractions spontanées qui se produisent tout au début de l'expérience.

L'introduction dans la canule de la solution potassique à la place du Ringer normal nous a fait remarquer une promptitude dans la suppression de « tout ou rien » et une non moins promptitude de rétablissement de la loi après le passage du liquide non toxique (fig. 37).

c) *Résumé.* — L'intoxication potassique aurait les mêmes effets sur le ventricule ou un lambeau de celui-ci qu'il a sur le cœur entier isolé ou *in situ*.

L'action du potassium paraît se faire sentir plus aisément et plus rapidement quand on est en présence d'un tissu moins compliqué.



a) Début de l'expérience. Quelques systoles spontanées.



b) 30 minutes après. Avant l'emploi de la solution potassique. La flèche indique à quel moment elle passe.



c) 10 minutes après le passage du liquide de Ringer normal à 0,02 p. 100 de KCl auquel on a ajouté une goutte de la solution à 2 p. 100 de KCl (dans 5 cm<sup>3</sup> du liquide primitif);



d) 5 minutes après le lavage.

Fig. 37. — Expérience du 24 juillet 1935; *R. esculenta* ♀ La pointe du ventricule isolé à sa moitié inférieure.

## 2° Action de l'atropine sur le cœur.

### I. — *Historique.*

L'atropine fut toujours considérée comme un poison nerveux. Chez la grenouille, l'atropine exercerait son action principalement sur la moelle épinière, les mouvements volontaires et respiratoires cessent, les extrémités nerveuses motrices se paralyseraient ensuite. Chez les Mammifères, le système nerveux central est stimulé, puis déprimé.

Cet alcaloïde était classé particulièrement comme un poison nerveux vagotrope. M. Schiïf croyait qu'il supprimerait l'action inhibitrice du vague sur le cœur. Chez l'animal atropinisé, l'excitation électrique de l'oculo-moteur commun ne provoquerait plus le rétrécissement de la pupille.

L'action cardiaque de l'atropine ainsi que son action oculopupillaire ont donné lieu aux mêmes discussions, à savoir si ce poison agit plutôt sur les terminaisons nerveuses périphériques que sur les éléments musculaires.

Cependant Spilzmann et Luchsinger, avec ses élèves Krehl et Romberg d'abord et Ringer ensuite, ont reconnu à l'atropine en solution concentrée une action sur la fibre musculaire même du cœur. Mais ce dernier auteur, affirmant que l'atropine n'a aucune action sur les muscles volontaires, ne pouvait pas croire à l'empoisonnement de la substance musculaire cardiaque.

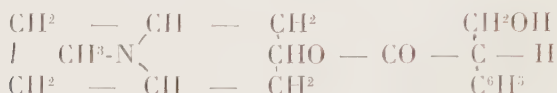
W. Straub, par l'étude de l'électrocardiogramme du cœur empoisonné par l'atropine, démontre que ce poison agit sur la fibre myocardique. D'après cet auteur, il se pourrait même qu'elle agisse sur le muscle seul et non sur le système nerveux.

Depuis les recherches de Mme Lapique et Mlle C. Veil sur le cœur et sur le gastrocnémien, poursuivies par Van Bogaert, il est définitivement établi que l'atropine agit sur les fibres musculaires lisses ou striées. (Voir pour la discussion de l'action purement musculaire de l'atropine le rapport de L. Lapique à la VIII<sup>e</sup> Réunion des physiologistes à Nancy (23-27 mai 1934), publié dans les *Annales de Physiologie et de Physico-Chimie biologique*, t. X, 1934, n° 4, p. 555).

## II. — Recherches personnelles.

Nos expériences, au nombre d'une quarantaine, sont effectuées, pendant les différentes périodes de l'année, sur *Rana fusca* et *Rana esculenta*, indifféremment sur le mâle ou la femelle, avec quelques essais sur le cœur isolé d'*Helix pomatia*.

L'atropine, du tropate de tropine,

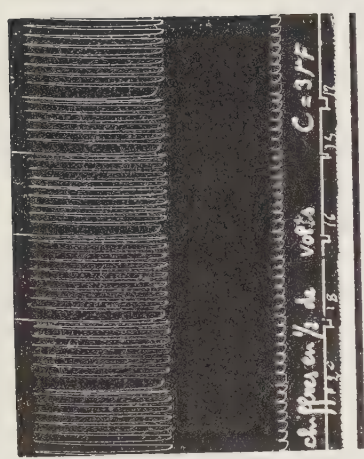


est employée sous forme de sulfates très solubles, en solution dans le Ringer. Les doses employées varient de 0,1 p. 100 à 0,6 p. 100 dans le cas de perfusion, et jusqu'à 8 à 10 p. 100 dans le cas d'injection ou d'application.

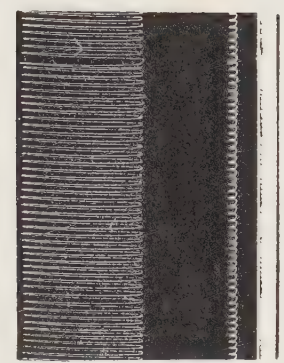
Comme pour le potassium, nous procédons par application locale de la solution d'atropine, par injection ou par perfusion.

Au premier examen des tracés mécanographiques du cœur, il semble que, contrairement à la constance d'action quasi parfaite que nous avons remarquée dans le cas du potassium, quel que soit son mode d'emploi, l'intoxication atropinique suit des étapes différentes avant de s'arrêter, suivant qu'elle est produite par injection ou par application sur les parois cardiaques.

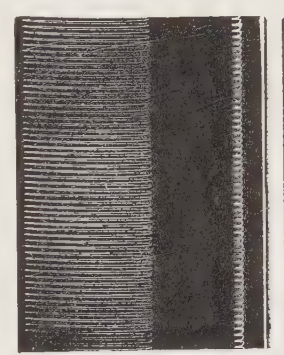
Un fait que nous ne cherchons pas à expliquer, et que nous rapportons ici, est celui que nous avons rencontré surtout plus fréquemment dans le cas où l'atropine est injectée. Il nous semble avoir constaté qu'une solution fraîchement préparée d'atropine était, même concentrée, de beaucoup moins active qu'une autre moins concentrée, mais restée pendant un certain temps au laboratoire. Souvent, avec une solution fraîche, le rythme et la force des contractions restent invariables pendant de longues heures (fig. 38) quand, dans d'autres cas, le rythme, restant presque constant, les contractions vont en diminuant leur amplitude, jusqu'à la paralysie du cœur, qui peut survenir après 20 à 30 heures (fig. 39). Dans les mêmes conditions de l'expérience, une solution vieillie d'atropine s'est révélée beaucoup plus efficace, amenant une dissociation du rythme des



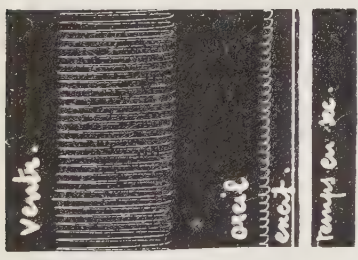
b) 1 h. 20 minutes après:



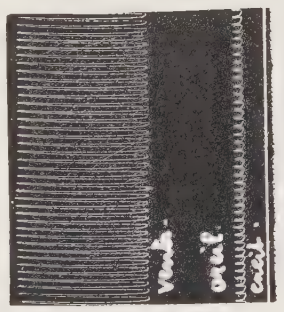
e) 45 minutes après.



d) 55 minutes après.

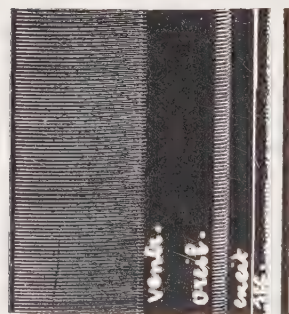


a) Début de l'expérience.  
12 heures après l'injection.

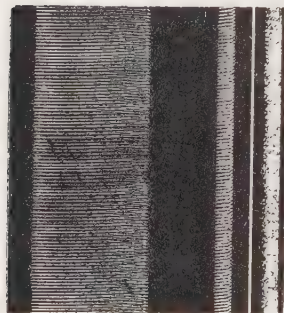


c) 1 h. 25 minutes après.

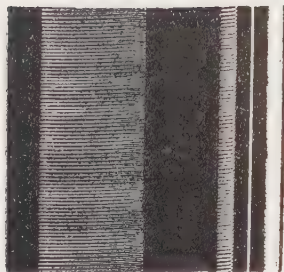
Fig. 38. - Expérience du 12 mars 1935 : *R. esculenta* ♂. Injection sous-cutanée de 2 cm<sup>3</sup> d'une solution (dans le Ringer) d'atropine à 2 p. 100 fraîchement préparée.



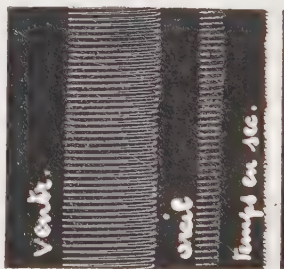
a) 4 heures après l'injection.



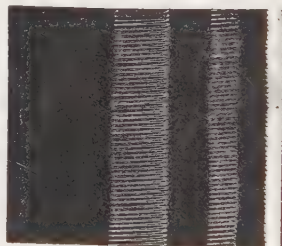
b) 2 h. 40 minutes après.



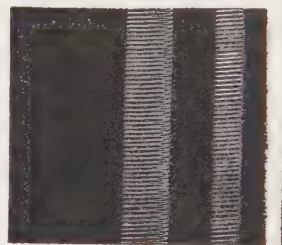
c) 35 minutes après.



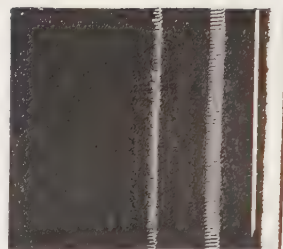
d) 15 heures après.



e) 25 minutes après.



f) 40 minutes après.



g) 15 heures après.

Fig. 39. Expérience du 20-22 mars 1955 : *R. esculenta* ♂ Injection sous cutanée de 1 cm<sup>3</sup> de la solution fraîche d'atropine à 8 p. 100.

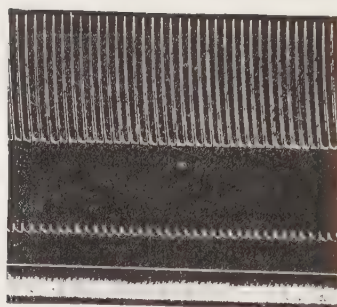
cavités de plus en plus accusée, jusqu'à l'arrêt diastolique qui peut ne pas être précédé des systoles spontanées d'amplitudes très diminuées (fig. 40).

Quant au ralentissement remarqué dans le cœur de la grenouille, à la suite d'atropinisation, par la plupart des physiologistes, et en particulier par Mlle C. Veil, nous croyons que les solutions concentrées d'atropine amènent dans tous les cas, à défaut d'autres perturbations, un ralentissement par rapport au rythme normal, état qui peut durer invariablement, ainsi que nous l'avons vu, pendant longtemps.

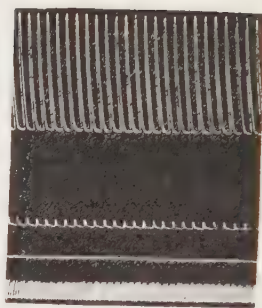
Cette remarque étant faite, nous étudierons, comme pour le potassium, l'action de l'atropine d'abord sur le myocarde de la grenouille, pour voir ensuite comment se comporte le myocarde d'*Helix* vis-à-vis de ce poison.

#### *Action de l'atropine sur le cœur de la grenouille.*

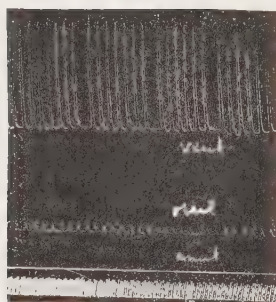
Nous avons déjà vu que tant que le myocarde bat automatiquement, surtout quand ces battements sont fréquents, il n'est pas trop aisé de suivre dans quelle mesure l'amplitude des contractions provoquées et l'Intensité du courant excitant sont fonction l'une de l'autre. Tout au plus, on peut être sûr que tant que le cœur bat rythmiquement et normalement, et que les extrasystoles sont produites aux mêmes moments, après une systole ventriculaire spontanée ou une même systole auriculaire stérile (dans le cas d'une allorhythmie  $\frac{O}{V} = \frac{2}{1}$  par exemple), l'influence de l'Intensité ne se fait pas sentir sur la hauteur de ces extrasystoles. Ce n'est que lorsque les contractions spontanées sont complètement arrêtées ou qu'elles sont devenues de plus en plus rares, qu'on peut chercher l'effet de l'Intensité croissante. Mais, dans nos expériences, nous avons aussi constaté que plus *l'arrêt ventriculaire est tardif, moins les résultats finaux, déjà très peu nets, peuvent être rapportés à la seule action de la substance toxique employée.* Aussi nous fallait-il recourir à des doses assez fortes dans le cas d'une substance comme l'atropine qui, sans être aussi active que le potassium, s'élimine facilement quand elle n'a pas trop atteint les fibres myocardiques dans leur excitabilité. Souvent on peut voir,



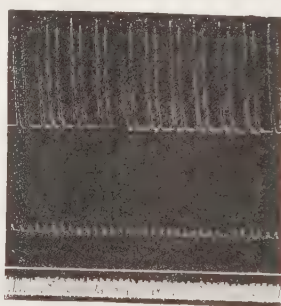
a) 3 heures après l'injection.



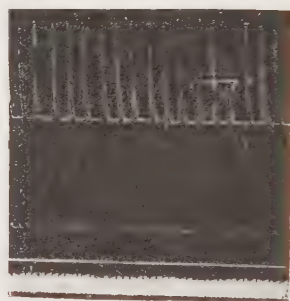
b) 35 minutes après.



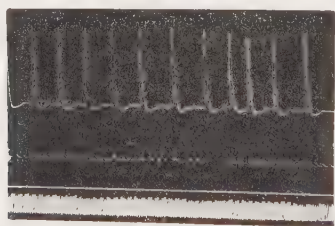
c) 20 minutes après.



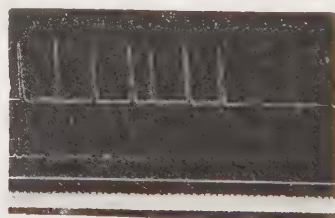
d) 10 minutes après.



e) 35 minutes après.



f) 45 minutes après.



g) 35 minutes après.

FIG. 40. — Expérience du 10 avril 1935 : *R. esculenta* ♂. Injection sous-cutanée de 0 cm<sup>3</sup> 4 d'atropine à 6 p. 100, solution restée quelques jours au laboratoire, et 1 cm<sup>3</sup> de la solution fraîche à 6 p. 100.

après une première manifestation d'intoxication (ralentissement et dissociation), le myocarde revient à son état normal.

D'autres faits intéressant l'action de l'atropine seront envisagés dans l'analyse des tracés cardiaques.

1<sup>o</sup> *Cas de la solution d'atropine en application sur le cœur.* — Le caractère général de l'intoxication atropinique, par application de la solution du poison sur le cœur de la grenouille, est un ralentissement qui va jusqu'à l'arrêt des cavités, les oreillettes se ralentissant en même temps que le ventricule. Si, avant l'application, les battements normaux sont déjà affaiblis, l'atropine les stimule. Il y a d'abord une augmentation de la hauteur des contractions qui, au contraire, décroissent en se ralentissant si elles sont normalement assez amples. Dans tous les cas, l'empoisonnement par l'atropine aurait finalement un effet inotropique négatif, avec parfois une petite augmentation du tonus.

L'arrêt est obtenu tôt avec les fortes doses que nous avons employées (2,4 et 6 p. 100 dans le Ringer).

Au cours du ralentissement ou de l'arrêt ventriculaire, *les extrasystoles provoquées n'ont pas, dans les conditions de nos expériences, dépassé, en hauteur, les dernières systoles spontanées.* D'ailleurs, le cœur intoxiqué voit diminuer l'amplitude des extrasystoles progressivement.

Pendant l'arrêt diastolique, à aucun moment et dans aucune de nos expériences (8 expériences), nous n'avons constaté une variation d'amplitude des systoles consécutive à une variation d'Intensité (fig. 41, 42).

Pendant les premiers instants d'arrêt, le cœur peut reprendre par lavage au Ringer, avec un rythme ralenti qui s'accélère toujours pour atteindre le rythme normal.

2<sup>o</sup> *Cas de la solution d'atropine injectée.* — Nous injectons de 0,3 à 0,5 cm<sup>3</sup> de la solution toxique dont la concentration varie de 2 à 10 p. 100 dans le sac lymphatique dorsal de *Rana fusca* et *Rana esculenta* dont le poids est de 25 à 35 grammes. Nous avons généralement opéré cette injection sur l'animal aux centres intacts (1).

(1) Eduardo FILIPPI signale que la destruction de la moelle retarde l'absorption des substances médicamenteuses introduites dans la circulation de la grenouille et du crapaud : « Di un errore comune nella tecnica sperimentale. » (*Lo Sperimentale*, LXXI, 1911, pp. 473-478.)

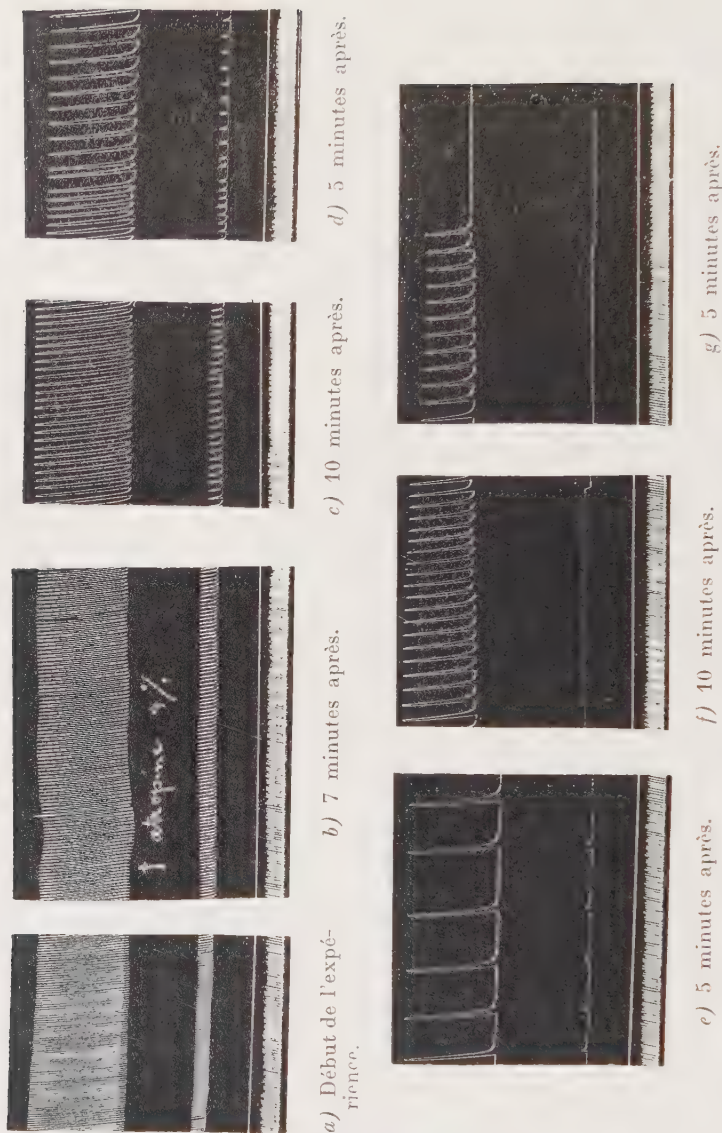
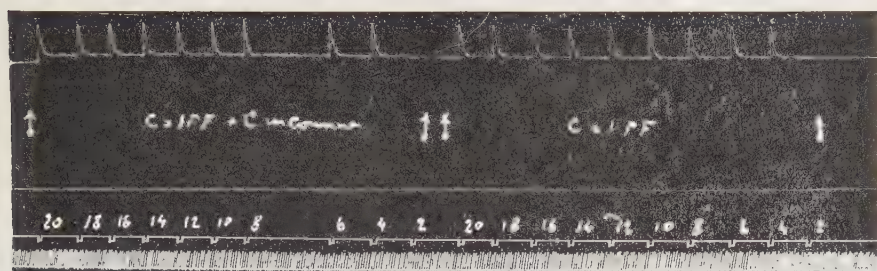
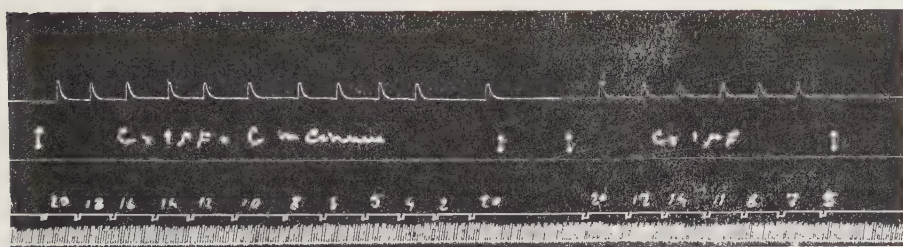


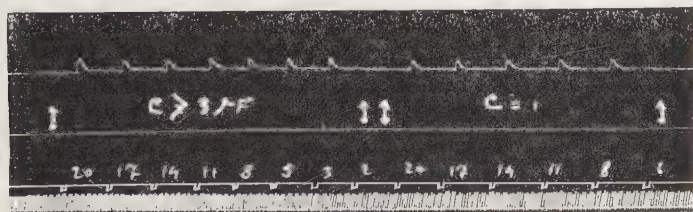
FIG. 44. — Expérience du 11 avril 1935 : *R. esculenta* ♂, Cœur *in situ*. Application d'une solution à 4 p. 100 d'atropine vieille de 2 jours.



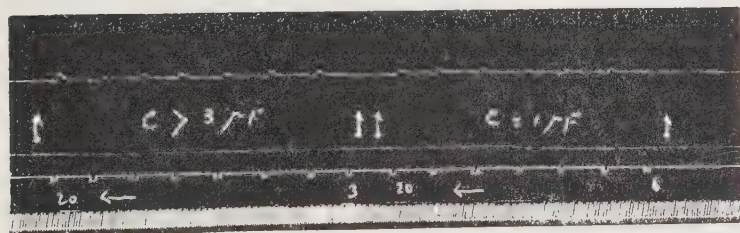
h) 10 minutes après.



k) 25 minutes après.



l) 25 minutes après.

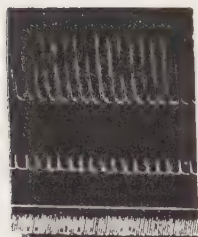


m) 25 minutes après.

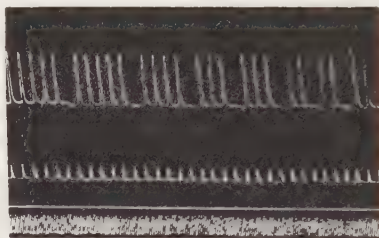
FIG. 42. — Expérience du 11 avril 1935 : *R. esculenta* ♂. Application d'une solution à 4 p. 100 d'atropine

Quelquefois nous avons aussi injecté l'atropine chez un animal décérébré dont le cœur était mis à nu et dont les battements s'enregistraient.

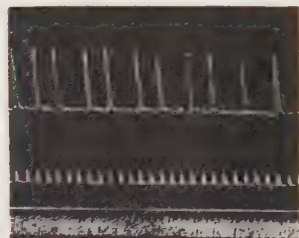
En général, ces expériences (16 expériences) ont duré assez longtemps avant que le cœur s'arrête. Parfois, comme il est déjà dit, les battements cardiaques déclinaient doucement



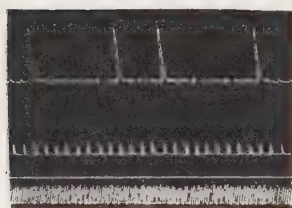
a) Début de l'expérience, 2 h. 1/2 après l'injection.



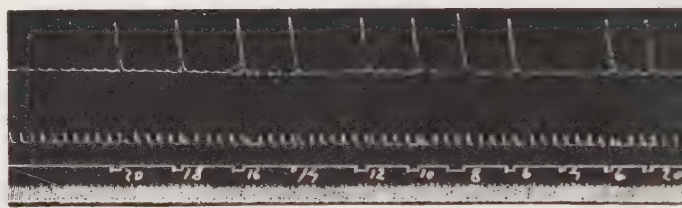
b) 7 minutes après.



c) 8 minutes après.



d) 8 minutes après.



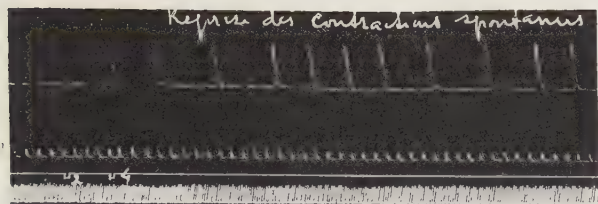
e) 10 minutes après l'arrêt.

FIG. 43. — Expérience du 10 avril 1935 : *R. esculenta* ♂. Injection sous-cutanée de 1 cm<sup>3</sup> 4 d'atropine à 8 p. 100 dans le Ringer.

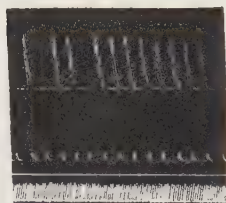
sans changement de rythme, jusqu'à l'arrêt pendant lequel le cœur est inexcitable.

Dans tous les cas où l'intoxication s'est manifestée par le rythme ralenti, diminution de force des systoles et allorhythmie, l'arrêt pouvait survenir avant que les systoles spontanées aillent en s'amortissant graduellement pour se confondre avec l'axe des temps (fig. 43).

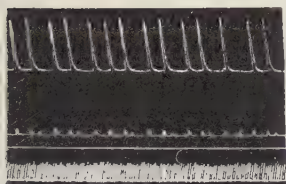
Ces contractions pourraient reprendre après un certain temps avec le rythme dissocié pour s'arrêter définitivement un peu plus tard. Pendant tout le temps que l'arrêt dure,



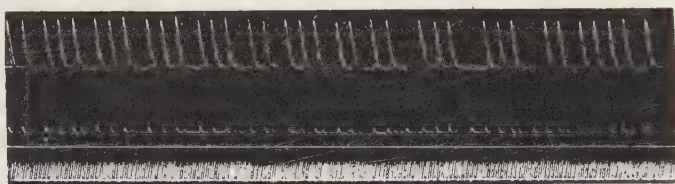
f) 30 minutes après.



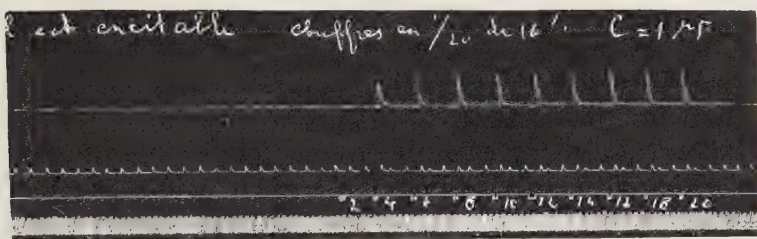
g) 10 minutes après.



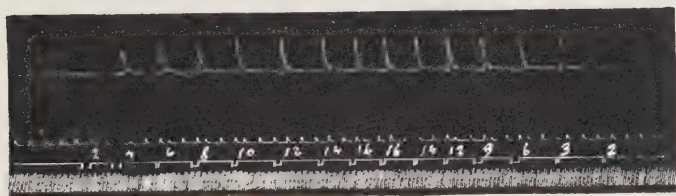
h) 1 h. 10 après.



k) 30 minutes après.



l) 15 minutes après l'arrêt.



m) 45 minutes après (pendant l'arrêt complet du ventricule).

FIG. 44. — Expérience du 10 avril 1935 (suite) : *R. esculenta* ♂. Injection sous-cutanée d'atropine à 8 p. 100.

la loi de Bowditch persiste aussi, comme dans le cas précédent, tant que le cœur est excitable (fig. 44).

Dans 1 cas sur 16 cas d'injection et sur 40 empoisonnements atropiniques, nous avons constaté un semblant de l'absence du « tout ou rien » en augmentant le temps de passage du courant. Cet effet s'est produit 7 heures après la mise à nu du cœur, quand les systoles normales étaient très faibles. Les extrasystoles provoquées par le courant de courte durée ( $1 \mu\text{F}$ ) atteignent au plus la hauteur des dernières systoles spontanées. Celles qui sont produites par le courant de durée plus longue ( $1 \mu\text{F} +$  une capacité supplémentaire de 3 MF) dépassent ces dernières en hauteur pour les grandes Intensités et leur sont égales pour les petites (fig. 45).

A cause de la rareté du phénomène de l'absence dans le cœur de la grenouille atropinisée, nous avons cru devoir attribuer la suppression du « tout ou rien » dans cette expérience à un état d'épuisement amenant une altération par le courant de grande Intensité et de longue durée relative, et non à un état fonctionnel. D'ailleurs, nous verrons plus loin un autre aspect de la réaction du myocarde empoisonné par l'atropine vis-à-vis du courant de durée variable.

3<sup>o</sup> *Cas de la solution d'atropine en perfusion.* — Nous avons effectué la perfusion toujours sur le cœur isolé de *Rana esculenta*. Les concentrations varient entre 0,1 et 0,6 p. 100 d'atropine dans le Ringer.

Le liquide normal de perfusion est le Ringer. Nous avons aussi employé le liquide de Cardot et Boyer.

Avec les petites doses, nous avons trouvé que le cœur se ralentit, les contractions sont peu à peu déprimées et le ventricule s'arrête assez vite, les oreillettes pouvant battre encore longtemps. Le passage du Ringer normal fait apparaître tôt le rythme normal du cœur et les contractions, si le myocarde n'est pas trop atteint, peuvent retrouver leur amplitude initiale.

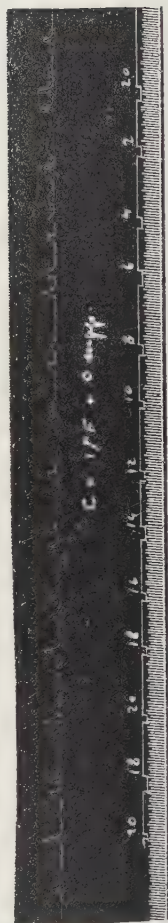
Avec les fortes doses, le cœur s'arrête très vite, le ventricule quelques minutes avant l'oreillette (fig. 46). L'arrêt est très durable et parfois définitif, quand, dans le cas des petites doses, le cœur aurait pu reprendre, malgré le passage du liquide toxique, pendant un certain temps avec un rythme très ralenti.

Quand le ventricule est arrêté, nous n'avons jamais constaté



h) 3 h. 30 après le début de l'expérience.

k) 2 heures après.



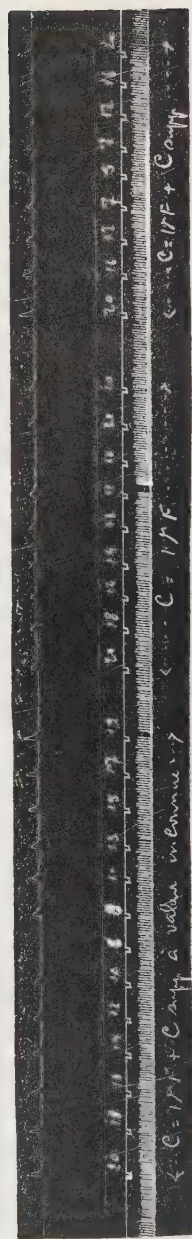
l) 15 minutes après.



m) 5 minutes après.

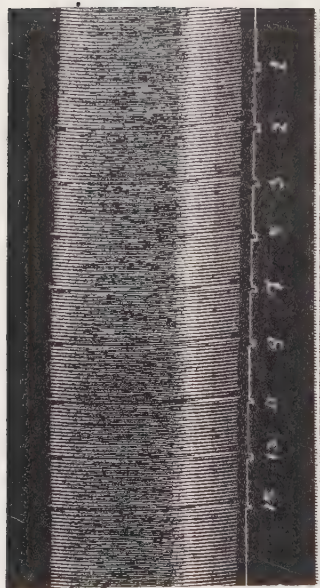


n) 15 minutes après.

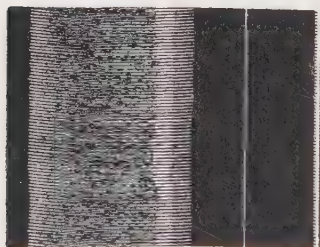


p) 10 minutes après l'arrêt.

Fig. 45. — Expérience du 10 avril 1935 (suite de l'expérience de la page 95) : *R. esculenta* ♂. Injection sous-cutanée de 1 cm<sup>3</sup> d'une solution fraîche et 0 cm<sup>3</sup> 4 d'une solution vieille d'atropine à 6 p. 100.



a) Début de l'expérience.

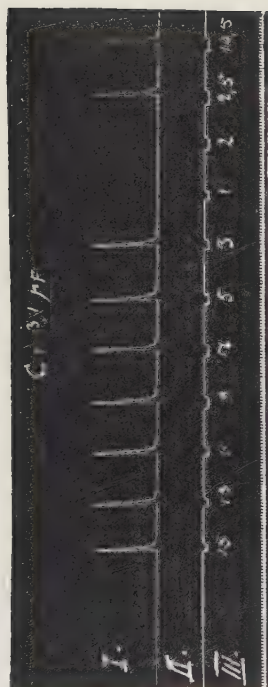


b) 20 minutes après.

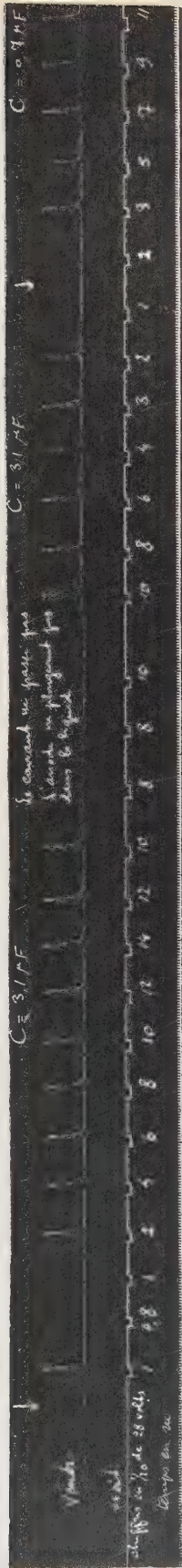


c) 15 minutes après.

FIG. 46. Expérience du 29 octobre 1935 : Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♂ avec le liquide de Cardot et ce liquide + atropine à 0,6 p. 100.



d) 10 minutes après l'arrêt.



e) 40 minutes après.

Fig. 47. — Expérience du 29 octobre 1935 (suite) : Cœur perfusé avec le liquide de Cardot, et ce même liquide intoxiqué par de l'atropine à 0,6 p. 100.

qu'une augmentation d'Intensité amène une augmentation d'amplitude. Tant qu'un phénomène accessoire ne vient pas apporter un changement dans la réceptivité du myocarde, quand l'Intensité des stimulations varie, celui-ci répond jusqu'à son inexcitabilité par le « tout ou rien », quel que soit, dans certaine mesure, le temps de passage employé (fig. 47).

Même avec le courant constant fermé à la main, à condition qu'il ne dure pas longtemps et surtout que l'excitation ne se répète pas souvent, on peut constater que la loi reste la même. Comme dans tous les cas d'atropinisation, la grandeur des systoles provoquées va en décroissant.

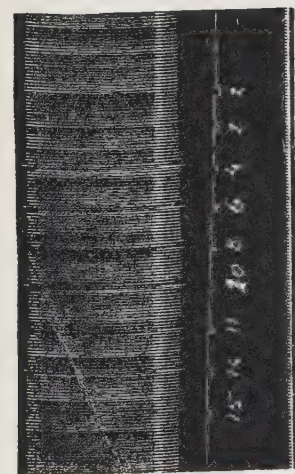
Au cours de ces expériences, nous avons souvent remarqué que la première extrasystole était plus forte que les autres, quelle que fût l'Intensité de stimulation, ceci après un arrêt plus ou moins long (fig. 48). Par contre, nous avons rarement trouvé au commencement d'une série d'excitations l'augmentation progressive de la contractilité (Escalier de Bowditch).

#### *Quelques phénomènes accessoires de l'intoxication par l'atropine.*

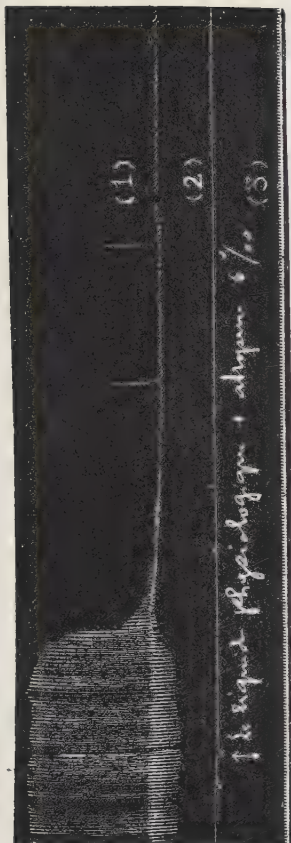
1<sup>o</sup> *Antagonisme avec la caféine.* — Cet antagonisme était déjà connu entre l'atropine et la muscarine (Straub), et fut aussi signalé entre cet alcaloïde et le potassium par G. Coronodi et P. M. Nicolini, qui ont constaté que le cœur exsangue de la grenouille, arrêté par l'atropine, reprend ses contractions si on fait tomber sur ce cœur une goutte d'une solution isotonique de KCl. Il paraît, d'après ces auteurs, que le rubidium aurait la même action, à un moindre degré.

L'antagonisme de la caféine et de l'atropine est également connu. Nous avons constaté qu'une solution concentrée de caféine (6 p. 100 à 10 p. 100 dans le benzoate de Na) ramène un cœur *in situ*, à circulation intacte, mais au rythme dissocié par action de l'atropine, à l'état normal (fig. 49). La même solution pourrait faire reparaître sur un cœur arrêté, après diminution graduelle de contraction par l'atropinisation, des systoles qui vont en augmentant.

2<sup>o</sup> *Fatigue du cœur.* — Carlson avait remarqué chez les Invertébrés que les excitations d'Intensité croissante seraient suivies de contractions de grandeur de plus en plus faibles, ceci spécialement chez les individus fatigués.



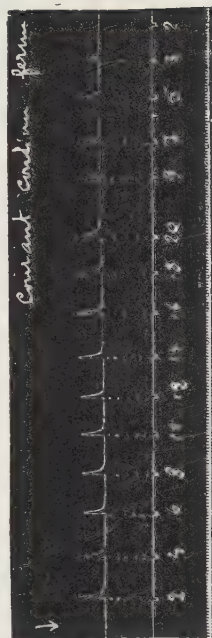
a) Début de l'expérience.



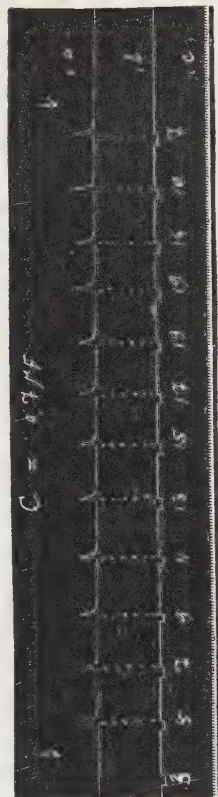
b) 30 minutes après.



c) 20 minutes après.

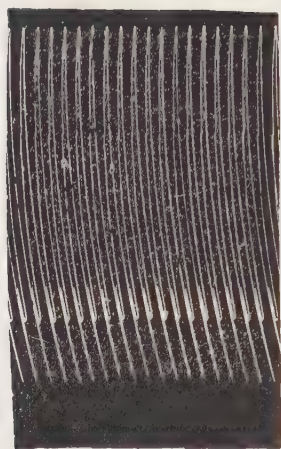


d) 30 minutes après.

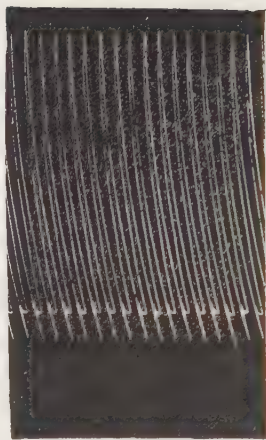


e) 10 minutes après.

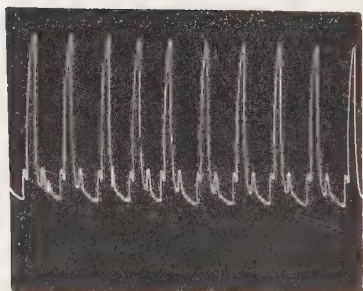
FIG. 48. — Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♀ avec le liquide de Cardot et ce liquide + atropine 0,6 p. 100, solution vieillie de 15 jours.



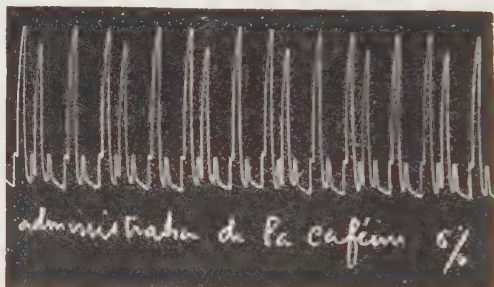
a) Début de l'expérience.



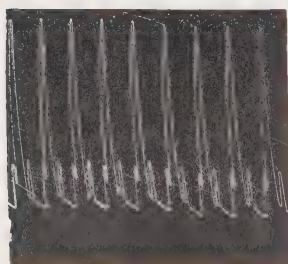
b) 10 minutes après l'application d'atropine.



c) 1 h. 1/2 après.



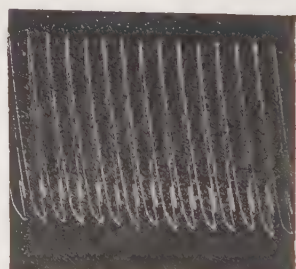
d) 5 minutes après.



e) 7 minutes après.



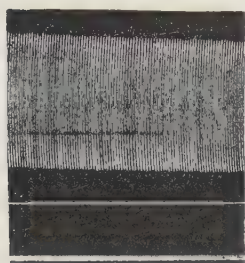
f) 5 minutes après.



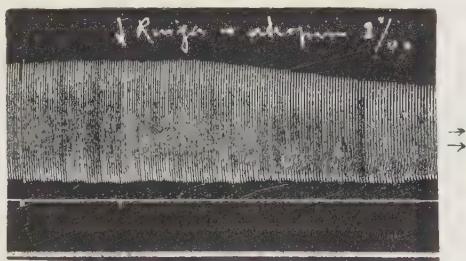
g) 5 minutes après.

FIG. 49. — Expérience du 13 novembre 1935 : *R. fusca* ♂. Application sur le cœur *in situ* d'une solution d'atropine à 6 p. 100.

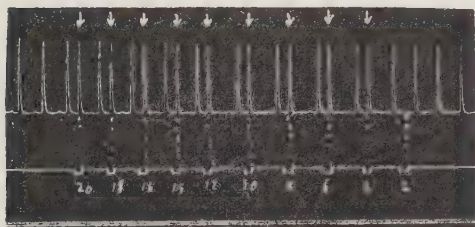
Nous avons remarqué ce phénomène plus particulièrement sur le cœur de la grenouille traité par l'atropine. Quand le cœur est en expérience depuis quelques heures et qu'il est excité assez souvent, les excitations d'Intensité forte provoqueront des contractions d'autant plus faibles que le temps de passage de courant est plus long. Dans l'intervalle de plusieurs essais, on peut remarquer qu'avec une capacité appropriée le myocarde répond toujours par le « tout ou rien » (fig. 50).



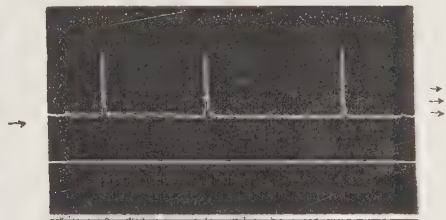
a) Début de l'expérience.



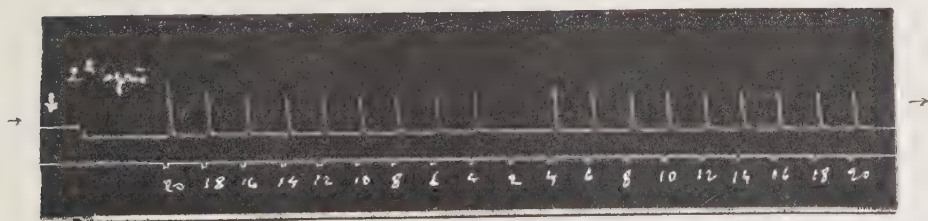
b) 10 minutes après.



c) 20 minutes après.

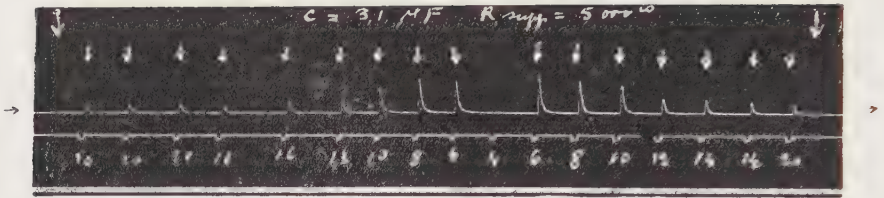


d) 20 minutes après.

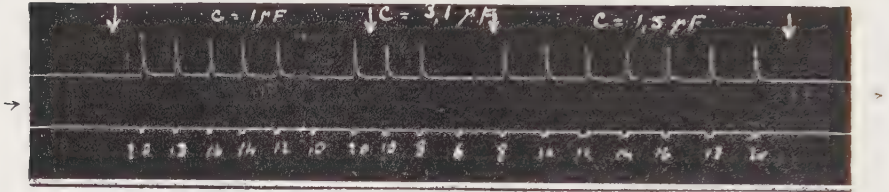


e) 45 minutes après (pendant l'arrêt).

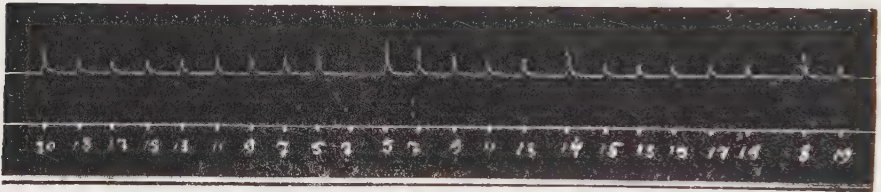
FIG. 50. — Expérience du 11 octobre 1935 : Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♀ avec le liquide de Cardot, puis avec ce liquide atropinisé à 0,2 p. 100.



f) 1 h. 3, 4 après.



g) 10 minutes après.



h) 15 minutes après.

(Suite de l'expérience de la page 103).

**3<sup>o</sup> Faradisation du vague et action  
des substances vagomimétiques (acétylcholine)  
et une substance sympatholytique (933 F).**

Comparant l'action inhibitrice des ions potassium avec l'effet d'excitation du pneumogastrique, Bottazzi fut le premier à rapprocher ces deux phénomènes. Howell, en 1905, émit l'hypothèse que l'action inhibitrice du vague résulterait de la mise en liberté d'ions potassium produisant l'arrêt diastolique du cœur. Un peu plus tard, en 1908, Howell et Duke supposent que l'effet du pneumogastrique résiderait en la transformation en potassium diffusible du K non diffusible contenu dans le myocarde.

La mise au point de la théorie de la transmission humorale par stimulation du vague par les travaux de O. Lœwi, en 1921, attribua le rôle d'intermédiaire chimique au corps qui a pu être identifié à l'acétylcholine.

Nous avons voulu chercher comment se comporterait le « tout ou rien » au cours de l'arrêt dû; d'un côté à la faradisation du pneumogastrique, et de l'autre à l'action de l'acétylcholine et la substance 933 F connue comme sympatholytique.

*a) Excitation du pneumogastrique.*

Des deux nerfs, le laryngé et le vago-sympathique, distincts de l'hypoglosse et du glosso-pharyngien par leur finesse, le vague se reconnaît à ce qu'il est plus profondément placé, légèrement plus gros que le laryngé et un peu grisâtre. Il est postérieur par rapport au laryngé. Le laryngé, filet unique innervant le muscle du larynx, peut être suivi jusqu'à ce dernier. Le tronc du vague se divise en 3 filets distincts près du cœur.

Chez *Rana fusca*, placée sur le dos, on peut dégager plus facilement et sur une plus grande distance le nerf que chez *Rana esculenta*, chez qui il arrive brusquement à la surface. Il faut tourner l'animal sur le flanc, pour toucher le point où le laryngé se détache du tronc du vague.

Nos expériences furent effectuées, toutes, pendant le mois de septembre. Le vague, dégagé et ligaturé vers le bulbe, est



FIG. 51. Expérience du 6 septembre 1935 : *R. esculenta* ♂. Faradisation du pneumogastrique gauche.

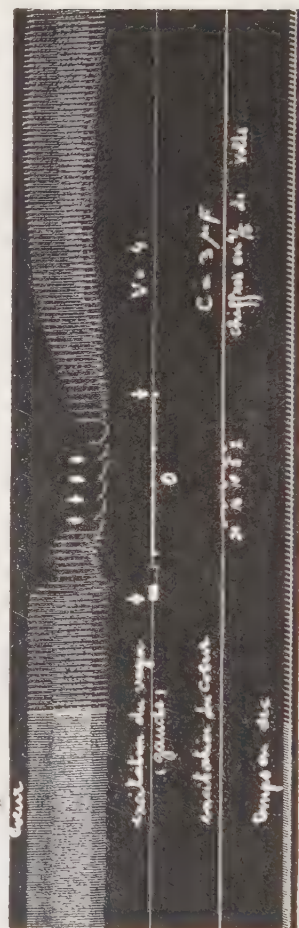


FIG. 52. Expérience du 20 septembre 1935 : *R. esculenta* ♂. Faradisation du vague.

chargé sur un excitateur simple à pointes courbes. Nous sur-élevons faiblement l'excitateur, sans étirer le nerf, pour libérer celui-ci de toute adhérence nerveuse. Le primaire est alimenté par 1 ou 2 éléments d'accus (4 volts). Pour le reste, rien n'est changé dans le dispositif d'excitation et d'enregistrement du cœur *in situ* de la grenouille.

Chez *Rana fusca*, l'excitation centrifuge du vague gauche ou droit eut souvent un effet inotrope positif sans accélération sur le cœur. Généralement, elle était sans effet.

Chez *Rana esculenta*, indifféremment avec le vague gauche et droit, nous avons eu, soit le ralentissement et la diminution des amplitudes des systoles (fig. 51), soit l'arrêt caractéristique sans escalier (fig. 52).

Cet arrêt a toujours été de très courte durée et n'a jamais dépassé 30 à 60 secondes. La stimulation du myocarde fait

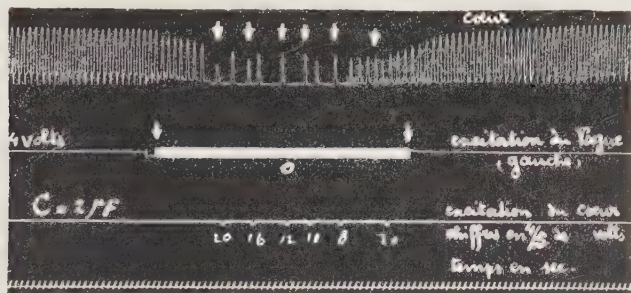


FIG. 53. — Expérience du 22 septembre 1935 : *R. esculenta* ♂. Excitation du vague gauche.

apparaître généralement très tôt les systoles spontanées. Ainsi le cœur s'échappe très vite de l'action inhibitrice du pneumogastrique.

Cependant, nous avons pu nous assurer qu'au cours, soit de l'arrêt total, soit de l'arrêt avec de temps en temps une systole, le myocarde soumis à l'action du vague maintient constante la hauteur de ses contractions avec l'Intensité variable (fig. 53).

Une ou deux fois aussi, nous avons remarqué cette diminution d'amplitude pour les Intensités fortes, que nous avons vue avec l'atropine (fig. 54).

b) Action de l'acétylcholine.



à action parasympathomimétique ralentit, déjà à dose très faible, le cœur de la grenouille qui finit par s'arrêter en diastole d'une façon définitive ou transitoire (fig. 55).

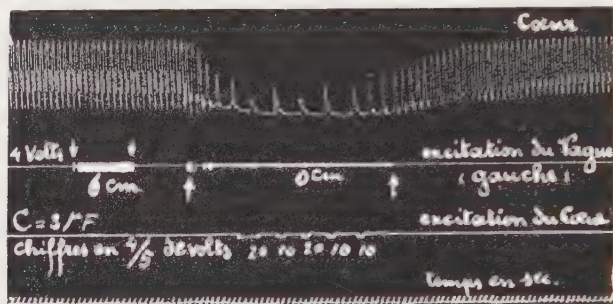


FIG. 54. — Expérience du 20 septembre 1935 (suite de l'expérience citée page 106) : Faradisation du vague gauche chez *R. esculenta* ♂.

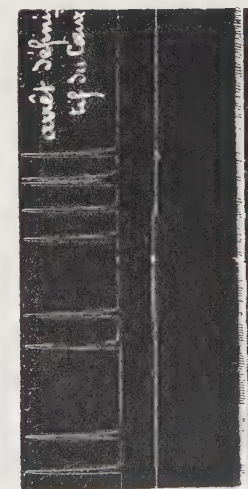
L'arrêt se produit après ralentissement et d'un seul coup sans escalier, la reprise s'effectue de même, par des systoles de plus en plus nombreuses. Le passage du Ringer normal fait apparaître d'emblée le rythme normal. Pendant l'arrêt, le myocarde n'a pas cessé de répondre par le « tout ou rien » (fig. 56).

Par la brièveté d'action inhibitrice du pneumogastrique, nous ne pouvons pas infirmer l'hypothèse de Howell qui veut que l'excitation du vague ait pour effet primaire la libération d'ions potassium agissant secondairement sur la fibre cardiaque. Nous avons d'ailleurs noté que, dans certains cas assez bien définis, l'application du potassium n'amène pas la suppression de « tout ou rien ». Mais s'il ne nous a pas été possible de déceler une identité d'action entre les ions de potassium intermédiaires chimiques de la stimulation du vague et ces mêmes ions agissant sur les fibres myocardiques, nous pouvons dire qu'*au sujet qui nous intéresse, l'acétylcholine agit dans le même sens que le vague.*

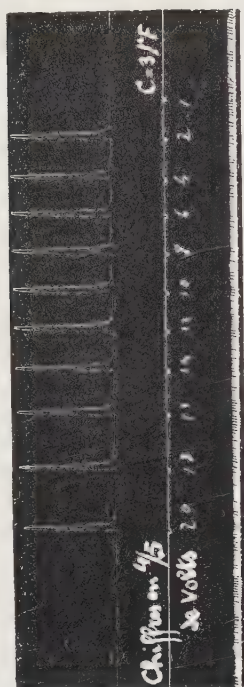


a) Début de l'expérience.

b) 10 minutes après le passage d'acétylcholine.



c) 15 minutes après.



d) 10 minutes après l'arrêt.

FIG. 55. — Expérience du 10 septembre 1935 : Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♂ avec Ringer normal et Ringer + acétylcholine à  $\frac{1}{5,10}$ .



FIG. 56. — Expérience du 16 septembre 1935 : Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♂ avec le Ringer normal et le Ringer à  $\frac{1}{5}$  d'acétylcholine, 5,10.

c) *Action du 933 F (pipéridinométhylbenzodioxane).*

Ce numéro de série 933 F, représentant le corps préparé synthétiquement par Fourneau, est connu pour ses propriétés sympathicolytiques (1). Nous l'avons essayé en perfusion sur le cœur de *Rana esculenta*, avec des doses de 0,05, 0,06 et 0,1 p. 100 et dans 2 expériences sur le cœur *in situ* par application d'une solution à 2 p. 100 dans le Ringer.

Dans le cas de la perfusion, cette substance a plutôt une action ralentissante et déprimante. Le cœur s'arrête en diastole et est excitable si la dose n'est pas forte quand l'amplitude est notablement diminuée. Pendant l'arrêt, le cœur répond par des excitations avec des contractions dont la force va toujours en diminuant. Si, avant l'inexcitabilité cardiaque, on fait passer le Ringer supprimant l'action du poison, le cœur reprend après un temps de latence qui ne dépasse pas 5 à 10 minutes pour le premier lavage avec des systoles qui, en escalier, montent jusqu'à dépasser de beaucoup les hauteurs des contractions avant l'empoisonnement (cas représenté par la fig. 57). Le lavage peut s'effectuer plusieurs fois et, chaque fois, le cœur reprend d'abord par escalier, mais après un temps de latence de plus en plus grand et avec des contractions rythmiques de plus en plus faibles.

Dans cet empoisonnement, il nous a semblé que l'oreillette était atteinte plus vite que le ventricule et qu'elle reprenait à battre plus tard que ce dernier.

Pendant le repos diastolique, le myocarde maintient le « tout ou rien » avec toute Intensité et tout temps de passage et les *extrasystoles ne dépassent jamais en hauteur les dernières systoles spontanées*.

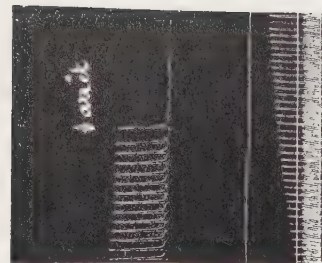
Enfin nous notons qu'il n'est pas rare de constater dans cet empoisonnement la production des groupes ascendants et la formation de séries de contractions à la suite d'une excitation isolée (Meck et Marchand).

Dans les 2 cas d'application, sauf une légère augmentation d'amplitude consécutive au ralentissement tout au début de

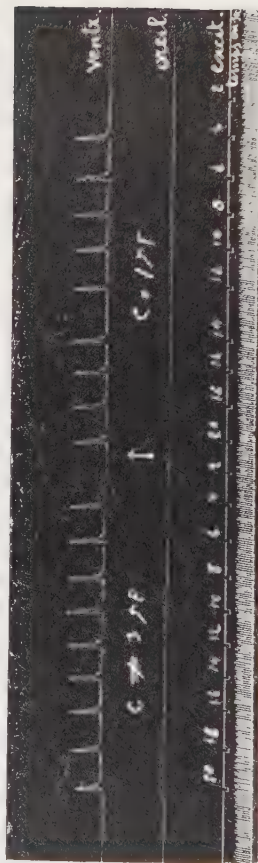
(1) Cours du Professeur L. LAPICQUE professé à la Sorbonne. (« Quelques problèmes généraux relatifs au fonctionnement du système nerveux », 1934-1935, p. 179.)



a) 10 minutes après le début de l'expérience.



b) 10 minutes après.



c) 10 minutes après.



d) 10 minutes après l'arrêt



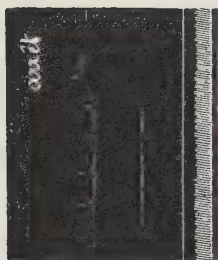
e) 10 minutes après



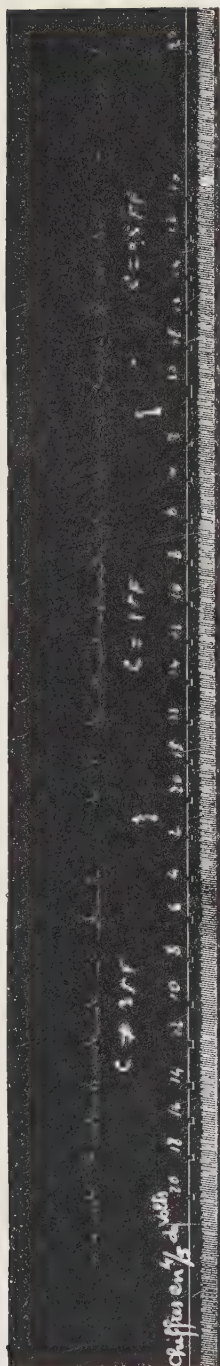
f) 10 minutes après



g) 10 minutes après.



h) 1 h. 1/2 après.



k) 10 minutes après l'arrêt.

Fig. 57. — Expérience du 20 avril 1935 : Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♂ avec le Ringer + 933 F 0,1 p. 100.

l'empoisonnement, le cœur présente ensuite la même allure que dans le cas de perfusion. Seulement, les systoles vont en s'affaiblissant pour s'amortir très vite.

Si le cœur n'est pas inexcitable presque immédiatement après l'arrêt, il paraît que le « tout ou rien » est supprimé (fig. 58). Nous rapprochons ce phénomène au seul cas d'intoxication atropinique où la loi paraissait faire défaut.

Quant à l'augmentation du tonus de l'oreillette et du ventricule que nous enregistrons dans ces expériences, mais non rencontrée dans nos autres expériences, nous pourrions aussi bien l'attribuer à la contracture des muscles du larynx, que nous ne pouvons pas éviter dans l'instillation du liquide toxique sur le cœur.

En résumé, dans l'intoxication par le 933 F, nous relevons les points suivants :

1° Ce corps a une action réversible comme tous les poisons que nous avons étudiés jusqu'ici ;

2° Dans le cas de perfusion et de l'application, il paraît que nous sommes à la limite des doses supportables par le myocarde ;

3° Le « tout ou rien » persiste après l'empoisonnement par circulation. Il est supprimé vraisemblablement dans l'extrême limite de fatigue du myocarde.

#### 4° Action de l'ammonium.

L'ammonium ressemble chimiquement, physico-chimiquement et physiologiquement aux ions K et Na (1). Comme antagoniste à la toxicité des sels des métaux bivalents, l'ion  $\text{NH}_4^+$  se rapprocherait plus de l'ion K que de Na (inactif) (Jacques Loeb).

On connaît l'action excitante, à faible dose, puis déprimante, de l'ammonium sur le cœur (Lussana) avec l'arrêt diastolique. Cette action est réversible comme pour le potassium, mais plus difficilement.

Nos résultats sont conformes à toutes les données physiologiques connues sur l'action des ions  $\text{NH}_4^+$ . Pour nous, la

(1). Cours du Professeur LAFICQUE, « Les Poisons », 1932-1933, p. 128. (Centre de Documentation Universitaire.)

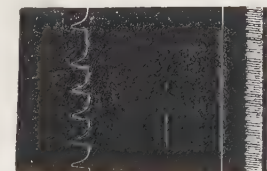
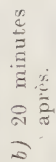
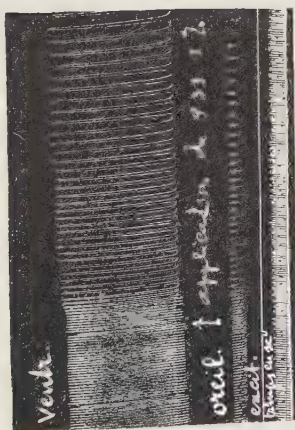
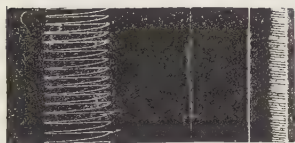
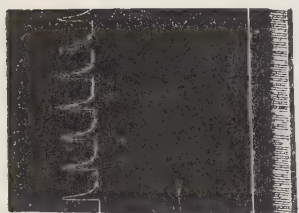


FIG. 58. -- Expérience du 14 avril 1935 : Cœur *in situ* de *R. esculenta* ♂. Application de la solution à 2 p. 100 de 933 F.

ressemblance entre les 2 ions alcalins est encore plus frappante en ce qu'ils amènent le cœur intoxiqué à passer presque par les mêmes étapes et à agir de même vis-à-vis du courant électrique.

Il est vrai que nous n'avons pas trouvé, dans toutes nos expériences, comme d'ailleurs avec le potassium, la suppression du « tout ou rien » par action du  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Mais nous notons, avec des graphiques à l'appui, que toutes les fois que la loi de Ranvier faisait défaut, l'intoxication par  $\text{NH}_4^+$  prenait toute l'allure d'une intoxication potassique, le cœur n'ayant sûrement pas été influencé par la dose de potassium contenue normalement dans le Ringer, puisque celui-ci à lui seul n'amène aucune perturbation dans le rythme et la force des contractions cardiaques.

Dans les expériences que nous avons effectuées (12 expériences), en général sur le cœur isolé et le ventricule perfusés, nous avons employé des solutions à 0,1, 0,2, 0,3 et 0,4 p. 100 de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  dans le Ringer. Le  $\text{pH}$  de la solution normale de Ringer et de la solution de Ringer +  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est entre 7,5 et 7,8.

Avec les doses de 0,1, 0,2 et 0,25, le cœur peut survivre longtemps après le passage du liquide toxique. Après un ralentissement très modéré avec abaissement de la hauteur des contractions, on assiste à cet état où le rythme devient désordonné et les systoles prennent toutes les amplitudes. L'arrêt peut se faire aussi bien après quelques systoles de hauteurs normales qu'après des systoles très affaiblies. Le cœur est très excitable et si l'empoisonnement n'est pas très poussé pour rendre le cœur très vite inexcitable, les extra-contractions produites par le courant ne se forment pas sur une ligne d'augmentation de tonus, qui est déjà amorcée, lors des dernières systoles (fig. 59). Dans tous les cas, le tonus n'a rien à voir dans le comportement du cœur par rapport aux excitations d'intensités variables, puisque le myocarde réagit constamment, là où le phénomène de l'absence du « tout ou rien » commence à apparaître, en fonction de l'intensité du courant, comme le montre le graphique ci-dessous (fig. 60). La comparaison des tracés d'empoisonnement potassique et de celui-ci fait ressortir l'analogie d'action physiologique des 2 éléments sur le myocarde de la grenouille.

Ainsi les ions  $\text{NH}_4^+$ , tout comme les ions  $\text{K}$ , suppriment sur

le myocarde la propriété de « tout ou rien », qu'il soit ou non doué de mouvements automatiques.

Les doses plus élevées : 0,3 ou 0,4 p. 100 de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en perfusion se sont révélées systolisantes sur le cœur entier. L'arrêt progressif ou rapide est systolique.

Dans les cas où l'arrêt diastolique ne fut pas suivi en même temps de l'abolition de « tout ou rien », nous avons remarqué qu'ici l'effet de l'ammonium est un ralentissement du rythme aboutissant à l'arrêt sans que, pour cela, les contractions diminuent d'amplitude (fig. 61).

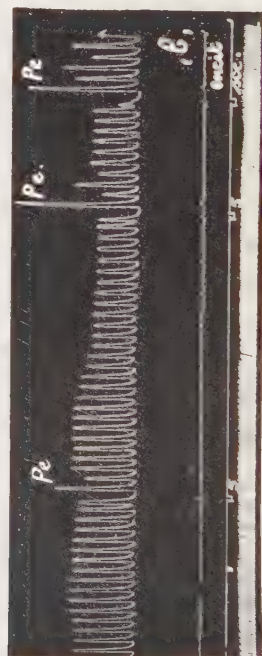
Un fait d'une importance relative en marge de l'action d'ions ammonium, mais concernant tous les poisons dont nous avons étudié l'effet sur le cœur, est le devenir de la contraction post-extrasystolique. Langendorff chez la grenouille et Gley chez les Mammifères ont constaté que cette systole est plus ample que les autres contractions, effet attribué à la pause diastolique comme à tout autre cas de repos diastolique prolongé.

Nous remarquons que la force de la systole postcompensatrice dépend de l'état du cœur à l'instant où on produit l'extra-systole. Quand le cœur bat dans les bonnes conditions de son fonctionnement, ces systoles privilégiées des auteurs cités ne diffèrent nullement des autres contractions, non plus quand le cœur est très ralenti, ou lorsque, entre une extrasystole ventriculaire et la systole qui la suit, il y a des contractions auriculaires stériles.

Ce n'est que dans les cas où, pour une raison quelconque, les contractions sont affaiblies que les systoles post-extrasystoliques sont plus grandes que les systoles normales. L'augmentation n'est pas la même quand le myocarde est déprimé par l'action de l'atropine ou par l'effet de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (expérience du 17 mai 1935, p. 118, *h.*



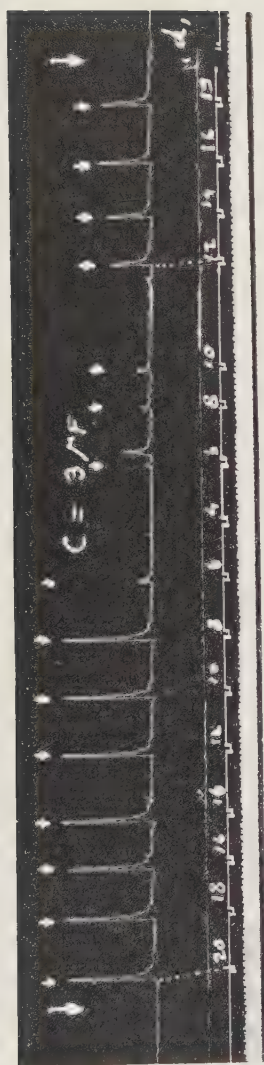
a) 20 minutes après le début de l'expérience.



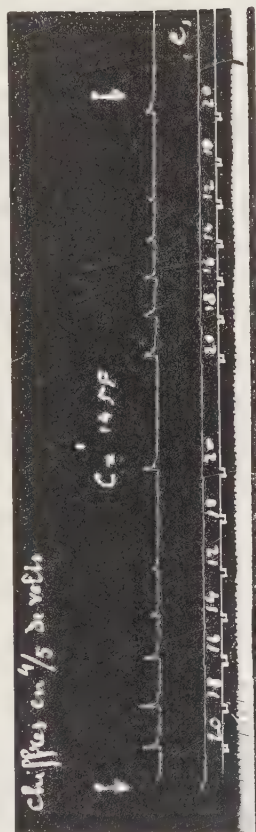
b) 1 h. 10 après le passage du NH<sub>4</sub>Cl.



c) 10 minutes après.

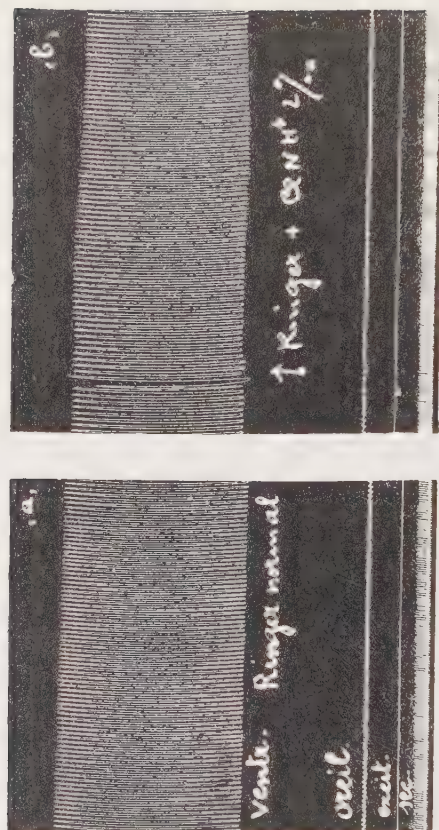


d) 10 minutes après l'arrêt.



e) 15 minutes après.

FIG 59. — Expérience du 17 mai 1935 : *R. esculenta* ♂. Cœur isolé et perfusé avec le Ringer normal et le Ringer +  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.25 p, 100.

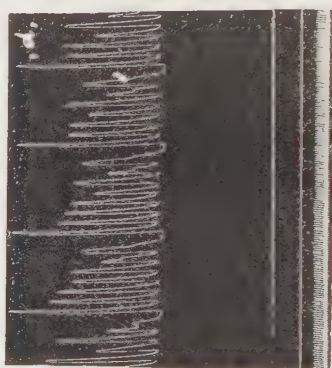


a) Début de l'expérience avec le Ringer normal.

b) 15 minutes après.



c) 50 minutes après.



d) 50 minutes après.



e) 50 minutes après.

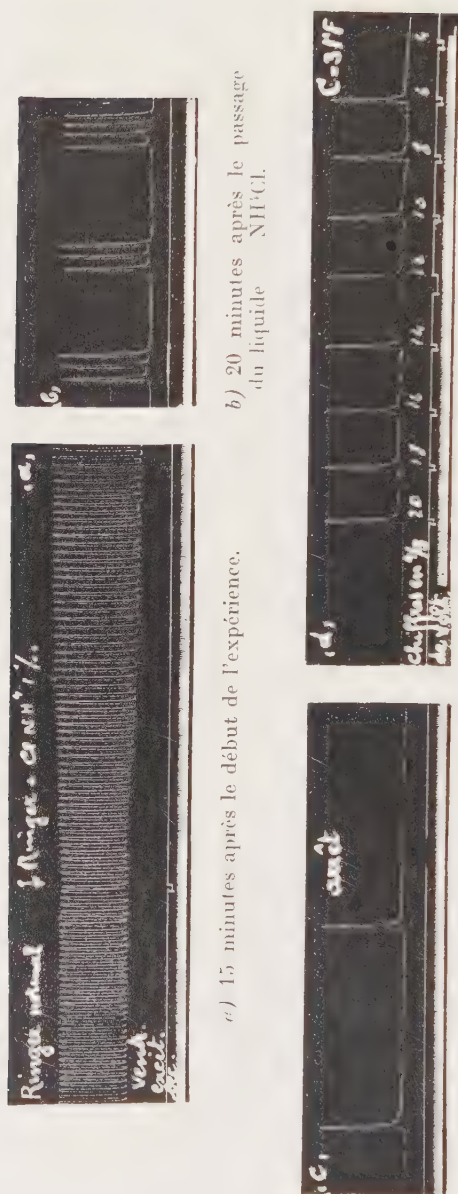


f) 1 h. 20 après.



g) 25 minutes après. Le ventricule n'est pas encore arrêté.

FIG. 60. — Expérience du 18 mai 1935 : Cœur isolé et perfusé de *R. esculenta* ♂ avec le Ringer normal et le Ringer +  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0,2 p. 100. (La température de la salle est de 10°.)



b) 20 minutes après le passage  
du liquide  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

a) 15 minutes après le début de l'expérience.

c) 30 minutes après.

d) 20 minutes après l'arrêt.

FIG. 61. — Expérience du 28 mai 1935 : Ventricle isolé et perfusé de *R. esculenta* (5) avec le Ringer KCl 0,01 p. 100 ;  $\text{CaCl}_2$  0,02 p. 100 ;  $\text{Co-ClNa}$  0,02 p. 100 et  $\text{NaCl}$  0,07 p. 100 et ce liquide +  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0,1 p. 100.

### 5<sup>o</sup> Action du curare.

M. et Mme Lapicque ont montré que le curare est un poison du muscle. Il est plus actif sur un muscle rapide que sur un muscle lent.

Mlle C. Veil a confirmé le fait en injectant à la grenouille une dose de curare et en mesurant comparativement la chronaxie du gastrocnémien, la chronaxie du myocarde banal et du tissu autonome que cet auteur identifie au faisceau de His des Vertébrés supérieurs. Elle constate que, pour atteindre le myocarde dans son excitabilité, il fallait employer des solutions assez concentrées : 0,5, 2 et même 4 p. 100. L'action du curare sur le muscle cardiaque est proportionnelle à sa concentration.

Ce physiologiste a observé l'arrêt du cœur par la solution de 2 et 4 p. 100 du curare, plus vite en instillation du liquide sur le cœur que par injection. En outre, Mlle C. Veil ne manque pas de noter des troubles de conduction amenant une aliorythmie dans le cœur de la grenouille et du poisson rouge, à la suite d'empoisonnement curarique.

Enfin c'est après emploi du curare qu'avec Mme Lapicque cet auteur a constaté la suppression du « tout ou rien » sur le cœur de la grenouille placé dans un bain de cette substance.

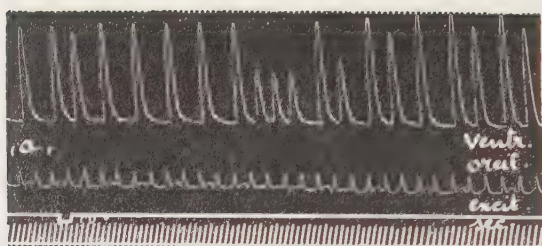
Nous avons voulu faire aussi quelques essais et nos constatations sont en tous points conformes à ce que note cet auteur.

Des 17 expériences que nous avons faites avec le curare à doses différentes sur *Rana temporaria* et *Rana esculenta*, nous relevons les points suivants :

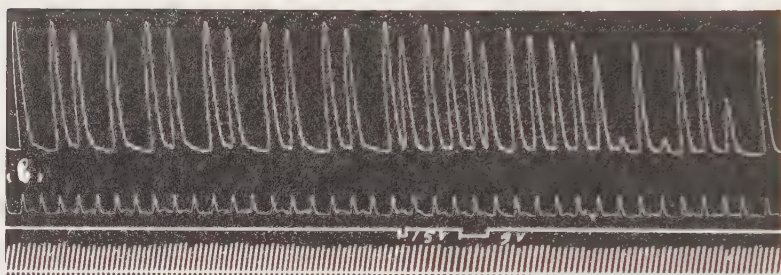
1<sup>o</sup> En injectant dans le sac lymphatique 1 cm<sup>3</sup> de la solution du curare F<sub>2</sub>F<sub>4</sub> 2 p. 100 (grenouille de 32 gr.), le cœur présente une dissociation auriculo-ventriculaire dès la mise à nu de cet organe.

2<sup>o</sup> Le ventricule bat avec des contractions à amplitude variable et à pause diastolique variable. L'extrasystole paraît être sans pause compensatrice.

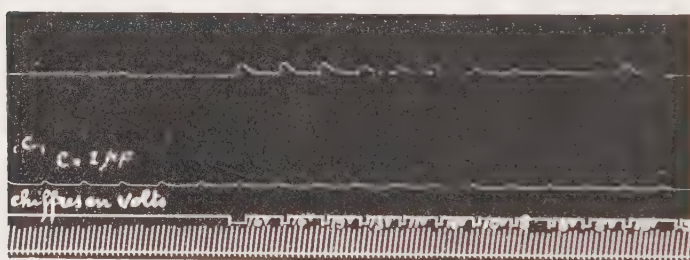
3<sup>o</sup> L'arrêt diastolique plus ou moins tardif pourrait survenir d'un seul coup. Dans des cas pareils, nous avons trouvé qu'au cours de l'arrêt le « tout ou rien » était supprimé et le seuil d'excitation relevé (fig. 62).



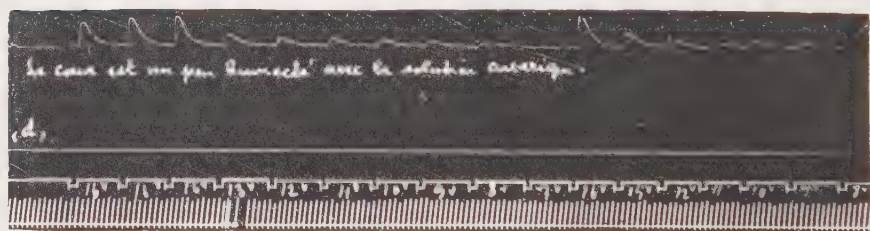
a) 4 h. 1/2 après l'injection.



b) 30 minutes après.



c) 30 minutes après l'arrêt ventriculaire.



d) 40 minutes après. L'oreillette bat, mais faiblement.

FIG. 62. — Expérience du 29 janvier 1935 : Injection dans le sac lymphatique de *R. fusca* ♂ et le premier de la solution de curare ( $F_2F_4$ ) 2 p. 100 faite le jour même (grenouille de 35 gr.).

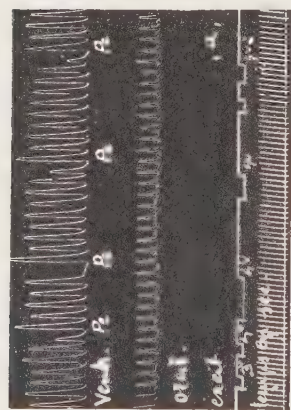
4° L'oreillette peut battre encore longtemps après le ventricule et ce dernier peut reprendre après lavage du cœur par le Ringer normal avec un rythme très ralenti et le « tout ou rien » s'établit aussi (fig. 63).

5° Nous trouvons que le cœur placé dans un bain de Ringer + curare 0,5 p. 100 perd aussi la propriété de « tout ou rien » quand la hauteur des extrasystoles est très diminué (1 expérience).

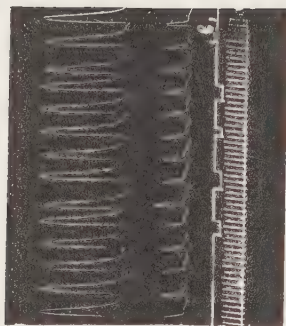
6° Dans le cas de perfusion du cœur isolé avec les doses de curare  $F_2F_4$  de 0,1 à 1 p. 100, nous avons toujours trouvé un ralentissement des battements qui diminuent dans leur amplitude et finissent ou bien par s'éteindre progressivement, auquel cas le cœur est vite inexcitable, ou bien par s'arrêter d'un seul coup. L'oreillette peut battre encore dans tous les cas après l'arrêt ventriculaire. Les contractions provoquées au cours de cet arrêt, vont aussi en s'affaiblissant, mais nous avons vu qu'elles se produisent toujours suivant le « tout ou rien » (fig. 64).

Si, dans le cas de perfusion avec le curare à fortes doses (0,4 à 1 p. 100), les troubles de conduction, la formation des groupes périodiques, le rythme bigéminé, etc... peuvent être de règle, nous n'avons presque pas trouvé, dans ces expériences, ce rythme désordonné que nous trouvons avec l'injection et dont nous avons donné un exemple ci-dessus.

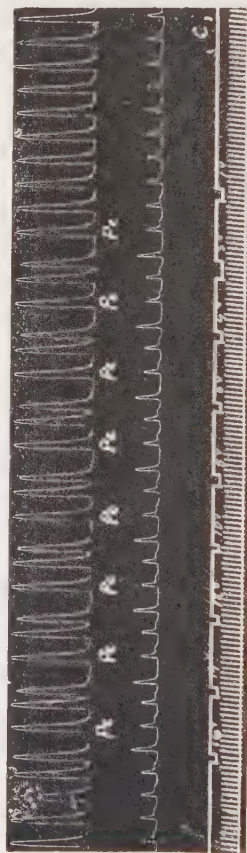
7° Dans toutes nos expériences, la stimulation est provoquée par le courant de décharge du condensateur.



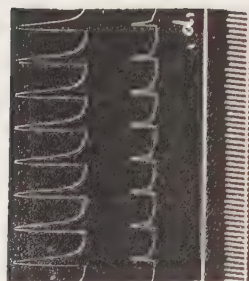
a) Après la mise à nu du cœur 1 heure après l'injection.



b) 50 minutes après.



c) 35 minutes après.



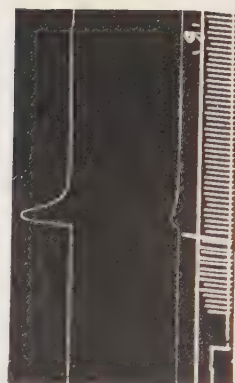
d) 30 minutes après.



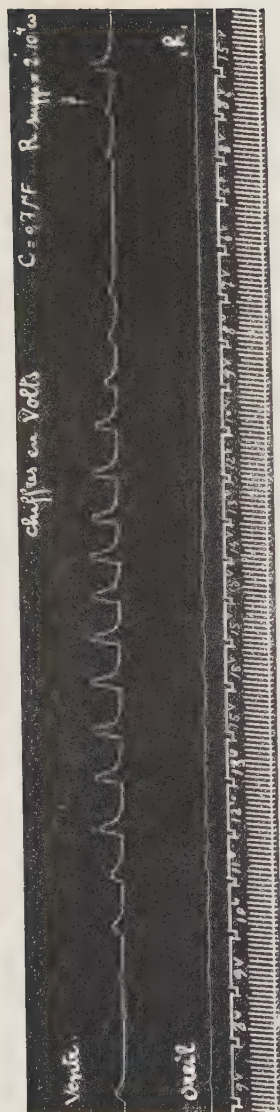
e) 25 minutes après.



f) 4 minutes après.



g) 30 minutes après. Le ventricule s'arrête, l'oreillette est très affaiblie.



h) 30 minutes après l'arrêt du ventricule.



k) 20 minutes après le lavage au Ringer normal.

Fig. 63. — Expérience du 28 janvier 1935 : Injection dans le sac lymphatique de *R. fusca* ♂ de  $2 \text{ cm}^3$  1-2 d'une solution de curare  $F_2$  datée de 1928 de concentration inconnue (grenouille de 39 gr.).



a) 1 h. 1/4 après l'excision.



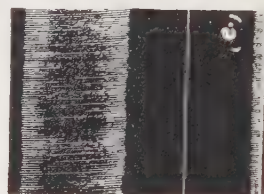
b) 40 minutes après.



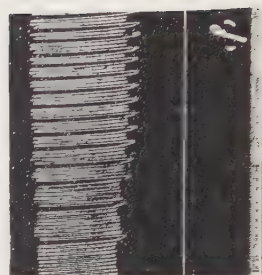
c) 40 minutes après.



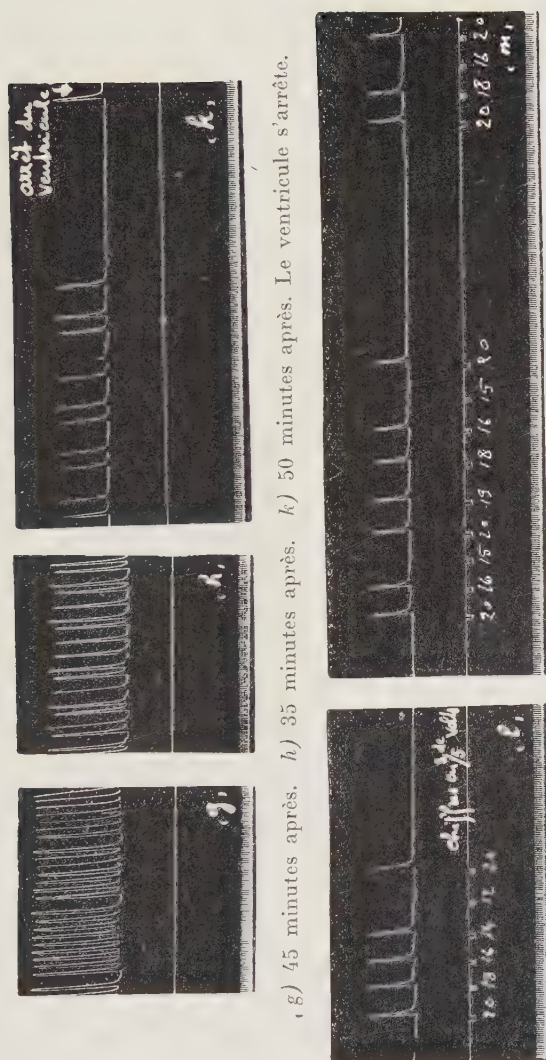
d) 12 minutes après.



e) 15 minutes après.



f) 20 minutes après.



m) 10 minutes après.

l) 15 minutes après l'arrêt.

FIG. 64. — Expérience du 8 juillet 1935 : Cœur isolé de *R. esculenta* ♂ en perfusion avec le Ringer normal et le Ringer + curare.

## 6° Action de la caféine.

La 1-3-7 triméthyle-2-6 dioxypurine



très peu soluble dans l'eau, l'est dans le benzoate de Na. Pour les solutions peu concentrées en caféine, on peut l'employer dans le Ringer.

Schmiedeberg, en 1874, et plus tard Jacobis et Golowinsky, en 1908, ont constaté que cette substance a une action différente sur les diverses espèces de grenouilles. Chez *Rana esculenta*, la caféine semble agir sur le système nerveux central, tandis que, sur *Rana temporaria*, son effet est surtout marqué sur la fibre musculaire.

F. Vahl a attribué cette différence à une diversité de doses, tous les tissus de l'espèce *esculenta* nécessitant une dose 5 fois plus grande pour montrer les mêmes modifications que les tissus correspondants de l'espèce *temporaria*, et non à une différence qualitative ni même à une différence de vitesse.

Sur le cœur *in situ* ou isolé, son action est accélératrice pour les doses faibles. H. Frédéricq a remarqué que, chez un animal caféinisé, l'excitation des accélérateurs amenant une diminution de fréquence des pulsations cardiaques, la caféine aurait supprimé l'excitabilité des accélérateurs. Il en conclut que l'accélération produite par la caféine sur le cœur a surtout pour cause une action musculaire directe. Suivant cet auteur, la caféine à 0,5 p. 100 augmente la chronaxie du cœur de la grenouille, agissant ainsi comme sympathicomimétique malgré son action paralysante du sympathique. Les travaux de F. Vahl ont montré que les tissus traités par la caféine à faibles doses passent d'abord par un stade à vitesse d'excitabilité augmentée, suivi d'une période où cette vitesse diminue toujours. Il observe que le cœur de la grenouille a besoin d'une dose 10 fois plus grande que le muscle pour montrer les mêmes modifications. Mais les différents tissus constitutifs du cœur, — myocarde

banal et faisceaux de passage, — réagissent à la même dose de caféine avec les mêmes variations, d'où l'absence de troubles de conduction dans le cœur.

Pour les doses fortes, après une accélération fugace, les mouvements cardiaques sont ralentis et, si elles sont très élevées, le cœur présenterait de l'arythmie auriculo-ventriculaire.

La caféine aurait ainsi une action directe sur l'appareil excito-moteur et sur les fibres musculaires cardiaques à certaines doses. Elle renforce aussi la tonicité du myocarde.

Nos expériences (16) ont été effectuées sur *Rana fusca* et *Rana esculenta*, en hiver et au printemps de 1935. En injection ou en bain, nous avons employé des solutions concentrées de caféine dans le benzoate de Na (4 à 5 p. 100). Dans le cas de la perfusion, nous nous sommes servi de la solution dans le Ringer de triméthylxanthine aux doses solubles de 0,2 à 0,5 p. 100.

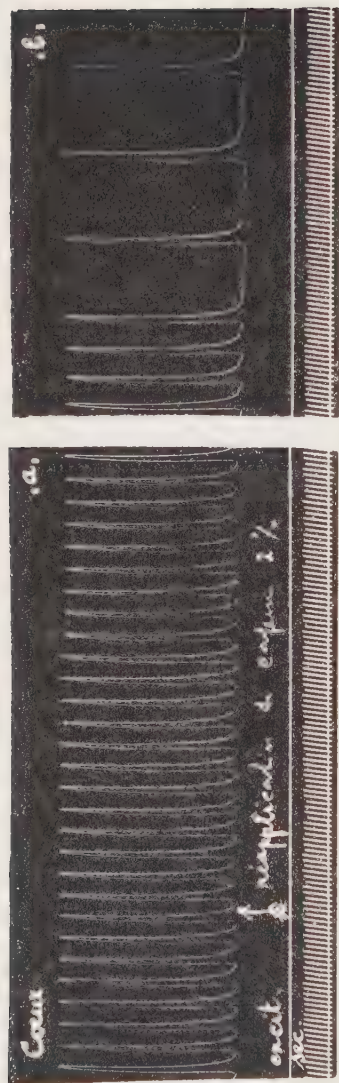
Par application sur la surface du cœur et en injection sous-cutanée, nous avons trouvé que les doses de 1 et 2 p. 100 de caféine ralentissent les mouvements du cœur, sans troubler la conduction. L'arrêt survient par la diminution lente des hauteurs des contractions auriculo-ventriculaire (cas de l'injection) ou d'un seul coup après quelques pauses diastoliques allongées (cas de l'application).

Dans ce dernier cas, nous notons que le myocarde est excitable suivant le « tout ou rien » et nous remarquons que les extrasystoles ne sont pas plus fortes que les systoles normales qui les ont précédées, et suivent généralement la pente que suivaient ces dernières (fig. 65).

Quand la dose est de 4 ou 5 p. 100 en injection pour des animaux de 30 ou 40 gr., il n'est pas rare de trouver de l'arythmie auriculo-ventriculaire aboutissant à l'arrêt ventriculaire quand l'oreillette bat toujours avec un rythme qui va aussi en ralentissant (fig. 66).

Dans tous les cas, pendant l'arrêt qui est diastolique, avec la dose appropriée et le mode d'application envisagé, le cœur est encore excitable pendant un certain temps sans jamais paraître influencé par l'Intensité.

Les doses de 4 et 5 p. 100 de caféine dans le cas de l'instillation sur le cœur et les doses de 0,2 à 0,5 p. 100 en perfusion



a) 2 h. 1/4 après le commencement de l'expérience. Nouvelle application de caféine sur un cœur ranimé par le Ringer après une première calcinisation.



b) 5 minutes après.



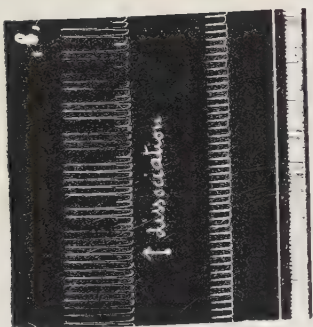
c) 25 minutes après.



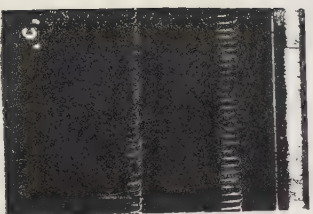
d) 45 minutes après l'arrêt.



a) Début de l'expérience.



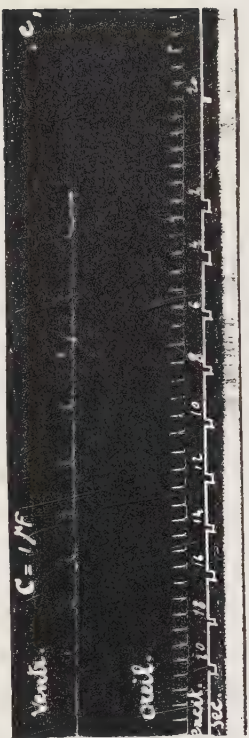
b) 10 minutes après.



c) 15 minutes après. Le ventricule s'arrête.

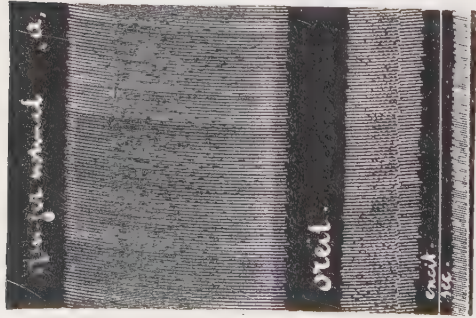


d) 25 minutes après l'arrêt.



e) 10 minutes après.

Fig. 66. : Expérience du 2 avril 1935 : *R. fusca* ♂. Injection dans le sac lymphatique de 0 cm<sup>3</sup> 3 de caféine à 5 p. 100 dans du benzoate de Na. Mise à nu du cœur 1/2 heure après (grenouille de 27 gr.).



a) Début de l'expérience.



b) 10 minutes après le lavage au Ringier.



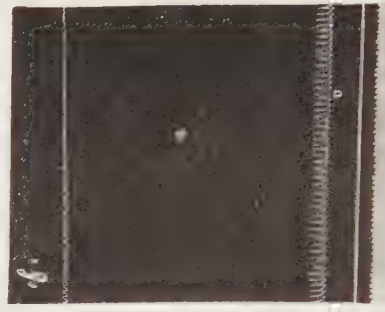
c) 15 minutes après.



d) 20 minutes après.



e) 7 minutes après.



f) 7 minutes après.



g) 20 minutes après.

dans le cœur de la grenouille augmentent beaucoup la tonicité du myocarde auriculaire et ventriculaire (fig. 67).

L'action de la caféine est réversible si on ne laisse pas prolonger l'empoisonnement du cœur.

En résumé, *la caféine citée comme pouvant avoir une action directe sur la fibre musculaire, agit, toutes les fois qu'elle arrête le cœur en diastole, comme tous les poisons qui n'ont pas pu supprimer, dans les conditions où nous les avons étudiés, le « tout ou rien » sur le myocarde.*

### 7° Action de la digitaline.

L'action pharmacodynamique des cardiotoniques proprement dits, représentés par les hétérosides de la digitale, est assez connue pour que nous risquions ici l'historique de la question.

La digitale arrêterait le ventricule en systole. Mais le myocarde peut encore se contracter après l'arrêt systolique si on distend par la pression les parois ventriculaires. Ce n'est qu'en prolongeant l'action de la digitale que l'on parvient à arrêter définitivement et irréversiblement le ventricule (effet de la rétention des hétérosides digitaliques par le myocarde).

Avant l'arrêt, le ventricule de la grenouille, traité par la digitale, présente de la bradycardie et de l'irrégularité des mouvements avec parfois la contraction des différentes portions ventriculaires indépendamment les unes des autres (Zunz, *Éléments de Pharmacodynamie spéciale*).

Nous avons employé du digitoxoside ( $C_{41}H_{64}O_{13}$ ) en solution dans le Ringer aux concentrations de  $\frac{1}{5,10}$  à  $\frac{1}{5,10}$ . Nous avons opéré des perfusions sur le ventricule et le cœur entier et isolé de *Rana esculenta*.

Dans tous les cas et avec ces doses, nous avons trouvé après le passage du liquide digitalique, une augmentation du tonus du myocarde ventriculaire sans variation de rythme, état qui dure quelques minutes. On peut voir ensuite le ralentissement avec formation des groupes séparés par des arrêts diastoliques plus ou moins longs.

Avec les doses fortes, le myocarde est très vite inexcitable.

Nous avons constaté que les groupes, pour les petites doses, se forment suivant un escalier descendant à 2 ou 3 paliers. Dans l'intervalle de 2 groupes ou pendant l'arrêt, quand le cœur est encore excitable, les extrasystoles provoquées par le courant d'Intensité variable se produisent aussi suivant un escalier à palier (fig. 68).

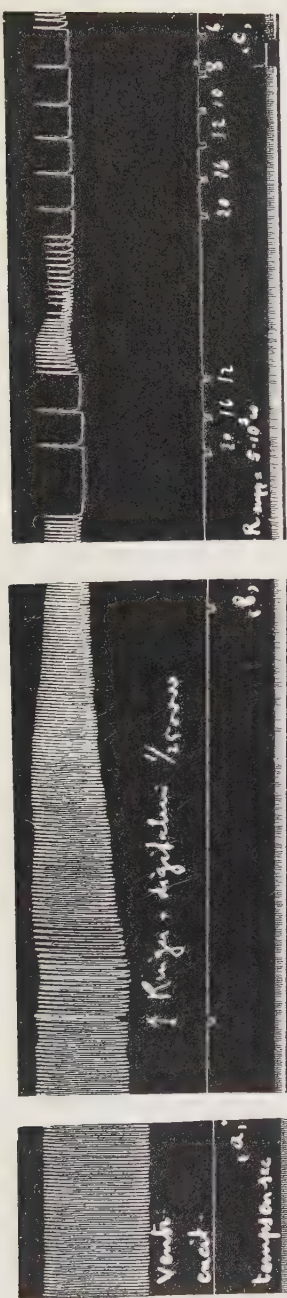
Avec la digitaline, aussi bien qu'avec le potassium et l'ammonium, nous remarquons que les hauteurs des extrasystoles correspondraient à peu près aux amplitudes des systoles spontanées. Sur le graphique ci-dessus, il y a même parallélisme entre les amplitudes des extrasystoles et les paliers des groupes spontanés (fig. 69).

*Ces effets sont plus nets sur le ventricule isolé que sur le cœur entier.*

Il n'est pas inutile de rappeler que, suivant Burridge et Lœwi, la digitale accroît la sensibilité du cœur à l'action des ions Ca chez les Mammifères aussi bien que chez les Batraciens. Le calcium nécessaire pour permettre le fonctionnement normal du cœur peut produire l'arrêt systolique de l'organe soumis à l'action de la digitale. Pour le dernier auteur, l'action de la digitale consiste essentiellement en une sensibilisation du myocarde aux ions Ca.

Suivant certains physiologistes, le calcium aurait une action tonique sur le myocarde des Vertébrés et arrêterait le cœur en systole.

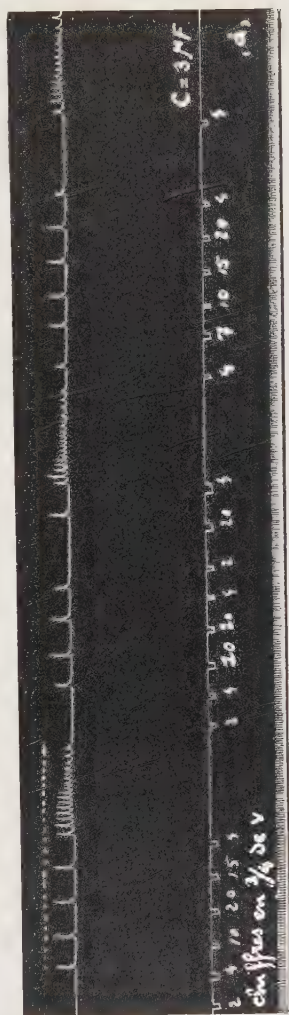
Nous notons qu'avec la dose de 0,1 p. 100 de  $\text{CaCl}_2$  au lieu de 0,02 p. 100 dans le Ringer en perfusion sur le cœur de la grenouille, nous avons trouvé une augmentation du tonus myocardique avec diminution d'amplitude des systoles, ralentissement et allorhythmie, avec finalement arrêt diastolique du ventricule. Pendant l'arrêt, le ventricule répond suivant le « tout ou rien ».



a) 15 minutes après le début de l'enregistrement.

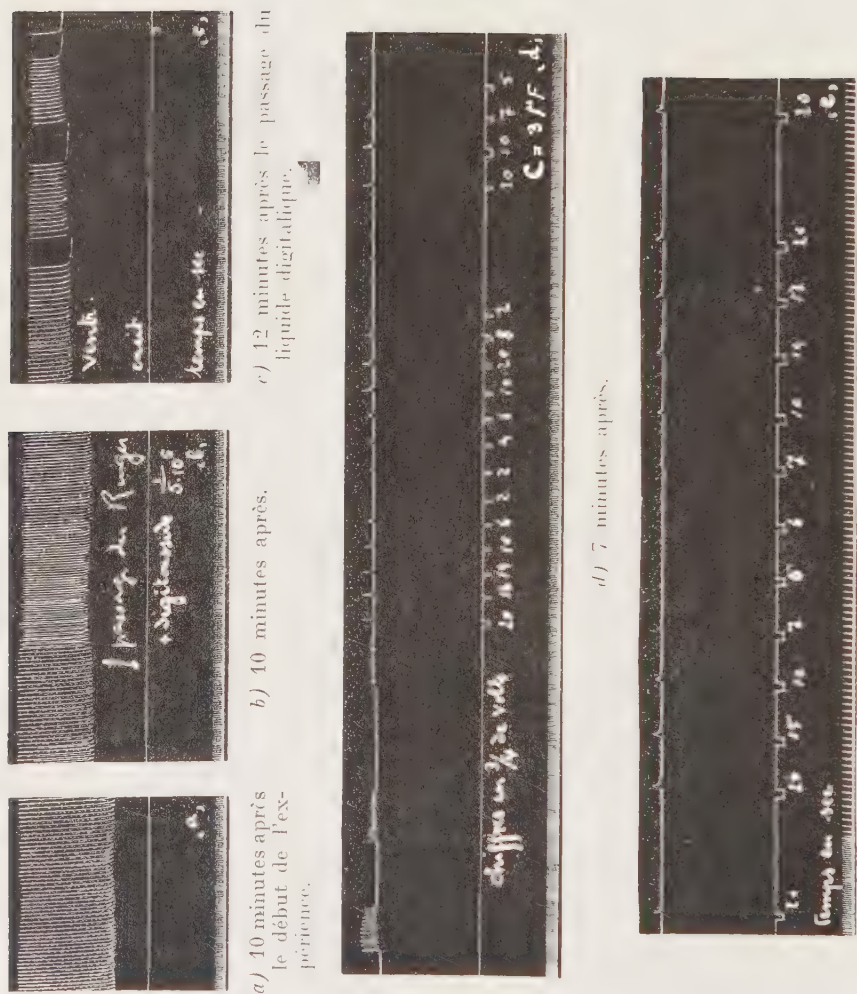
b) 5 minutes après.

c) 10 minutes après le passage du liquide digitalique.



d) 10 minutes après.

Fig. 68. — Expérience du 25 juin 1935 : Ventricule isolé et perfusé de *R. esculenta* Q.



e) 5 minutes après.

Fig. 69. — Expérience du 26 juin 1935 : Ventricule isolé et perfusé de *R. esculenta* Q.

### TROISIÈME PARTIE

#### « Tout ou rien » sur le cœur d'*Helix pomatia*.

Le cœur de l'escargot et d'autres Invertébrés est très étudié surtout par l'École de Lyon, et c'est aux travaux de cette dernière que nous renvoyons pour les détails de l'expérimentation.

Comme nous l'avons rappelé dans l'historique de ce travail, Hunt, Bookman et Tierney ont cru avoir observé que le cœur des Invertébrés échappait à la loi de Ranvier (homard, dans leur cas). Mais d'autres auteurs sont d'accord que la règle est générale sur des organes en bon état sur lesquels rien n'est venu troubler les mécanismes coordinateurs. Chez les Mollusques, il est connu que le facteur mécanique (la distention) joue un rôle actif dans la coordination des mouvements d'ensemble des territoires myocardiques. Il est aussi connu que l'excision amène, dans le cœur de ces animaux, au point de vue automaticité et régularité des mouvements, des modifications profondes.

En étudiant le cœur d'*Helix*, nous avons pris comme tâche de nous assurer d'abord que cet organe répond normalement au « tout ou rien » aussi bien que le cœur des Vertébrés, et de chercher ensuite quelle serait la réaction sous l'effet du potassium et de l'atropine.

Au début, tout nous a porté à croire que dans le cœur de cet animal la loi était en défaut.

Nos lots d'*Helix pomatia* étaient frais, bien nourris, et arrosés de temps en temps. Nos expériences furent effectuées aux mois de septembre et d'octobre, à une température de 13 à 15°.

Le cœur, mis à nu délicatement, nous le ligaturons sur la canule en U, au niveau du sillon auriculo-ventriculaire. L'oreillette excisée sous la ligature, nous soulevons doucement le

cœur non adhérent, et nous coupons l'aorte aussi loin que possible. L'électrode d'argent est piquée dans l'aorte (nous avons toujours remarqué que l'électrode placée dans la masse ventriculaire empêchait, dans la suite, le bon fonctionnement du cœur). Le ventricule peut présenter quelques battements et s'arrêter. Nous montons l'ensemble sur notre système enregistreur, le ventricule placé dans le gobelet C (voir fig. 4), dans le liquide préparé suivant la formule de Boyer et Cardot. Avec la crémaillère du cardiographe, nous pouvons donner la tension nécessaire, pour que le cœur soit dans de bonnes conditions mécaniques. Ces précautions n'ont pas parfois empêché le cœur de rester au repos définitivement ou de présenter, pendant 1 heure, une irrégularité dans le rythme et dans la force des contractions pour aboutir enfin à un rythme normal. Dans les expériences où le cœur est en perfusion, le liquide entrant du côté de la veine pulmonaire et sortant par l'aorte, nous trouvons que le régime normal met un certain temps à se rétablir. Les contractions, d'abord très amples et très désordonnées, se réduisent petit à petit et se régularisent tardivement.

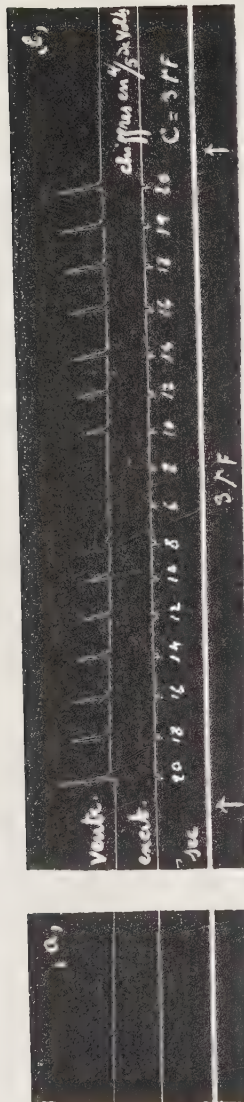
Nous notons, pendant tout ce début de l'expérience, — que le cœur soit dans le bain du liquide normal ou en perfusion, et pendant tout l'arrêt consécutif à l'excision (fig. 70), — que le « tout ou rien » est aboli. La loi peut même faire défaut quelque temps après l'établissement du régime normal (fig. 71).

La règle du « tout ou rien » pourrait s'établir après, en cours de route, avec un temps d'établissement qui dépendrait des conditions fournies.

L'excision amène à coup sûr une perturbation que supprimerait, après un temps plus ou moins long, le séjour dans un milieu propice. Le cœur de l'escargot, quand il est en bon état, répond donc au « tout ou rien » comme celui de la grenouille.

1<sup>o</sup> *Action du potassium.* — La loi du « tout ou rien » une fois établie, nous avons cherché l'action du potassium sur le cœur. Toutefois, nous n'avons employé la solution potassique que lorsque nous avons pu être sûr que l'action traumatisante de l'excision était supprimée.

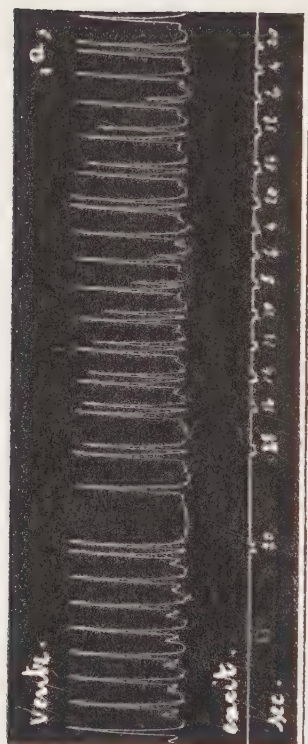
Les solutions de potassium sont aux concentrations de



a) 20 minutes après l'excision.

b) 35 minutes après.

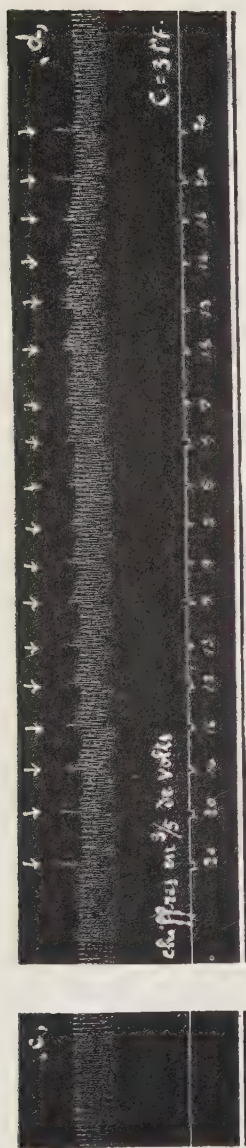
FIG. 70. — Expérience du 25 septembre 1935 : Cœur d'*Iléix pomatia* excisé et placé dans le liquide de Cardot. Après quelques contractions, quand le cœur était encore attaché aux viscères par la veine pulmonaire, il n'a plus repris après l'isolement.



a) 35 minutes après l'excision.



b) 15 minutes après.



d) 15 minutes après.

c) 50 minutes après.



e) 18 heures après l'excision, le « tout ou rien » est établi.

FIG. 71. — Expérience du 26 septembre 1935 : Cœur isolé d'*Helix pomatia* trempé dans le liquide de Cardot.

0,06, 0,075 et 0,1 p. 100 dans le liquide de Cardot qui est à la concentration de 0,014 p. 100 de KCl.

Lorsque le régime normal est établi et que le cœur répond nettement au « tout ou rien », le passage du potassium rétablit le rythme désordonné. Même avant l'arrêt diastolique, pour les doses n'atteignant pas 0,1 p. 100, le cœur répond par des contractions variant en fonction de l'Intensité.

Le passage du liquide normal, tout comme dans le cœur de la grenouille, rétablit le rythme normal et le « tout ou rien ». La reprise du cœur se fait très vite indépendamment de la durée de l'intoxication par escalier montant pour atteindre la hauteur maximum (fig. 72).

*Pendant la suppression de « tout ou rien », au cours du régime à systoles fortes ou faibles, avec les Intensités maxima du courant, on n'a, au plus, que le maximum de ce que donne spontanément le cœur à ce moment.*

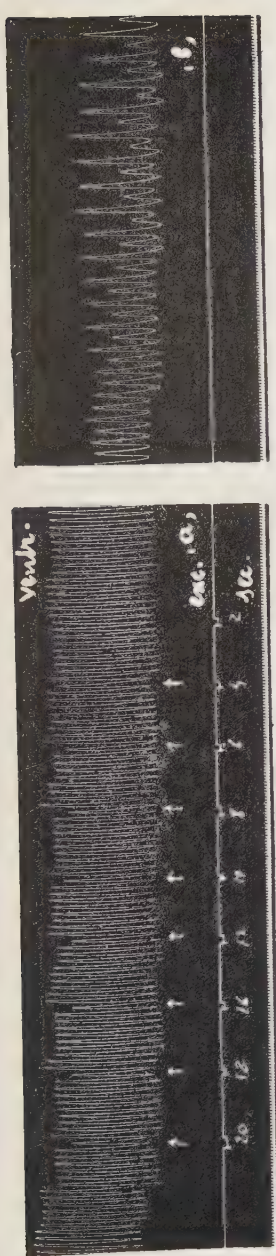
Dans le cas où le cœur a cessé de battre par empoisonnement potassique, la loi est encore abolie et les systoles provoquées sont de la même hauteur que les systoles normales (fig. 73).

Après chaque extrasystole produite par les Intensités fortes, le myocarde se relâche parfois en même temps qu'il se déprime pour les quelques premières systoles qui surviennent. Nous ne croyons pas, d'après nos expériences, que les extrasystoles soient suivies d'une pause compensatrice, même si un petit lambeau de l'oreillette est au-dessus de la ligature.

La dose de 0,1 p. 100 de KCl a arrêté presque immédiatement en contracture le ventricule d'*Helix*.

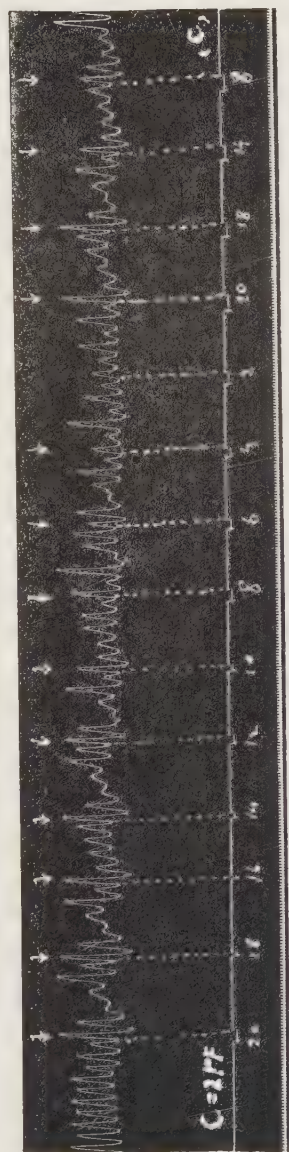
En résumé, il paraît que la coordination de mouvements des fibres est facilement détruite par l'excision. Elle s'établit tôt ou tard dans le milieu nutritif approprié, mais ne résiste pas à l'action du potassium. Cependant, il semble que l'action traumatisante de l'excision a un effet plus durable que l'action toxique des ions envisagés, puisque le lavage du cœur empoisonné fait apparaître, en même temps que les battements normaux, l'uniformité des amplitudes.

2° *Action de l'atropine.* — Cette substance est employée en solution peu concentrée (0,1 p. 100) en perfusion dans le ventricule isolé. A cette dose, elle a d'abord une action très favorable sur les battements qui s'amplifient et même s'accroissent

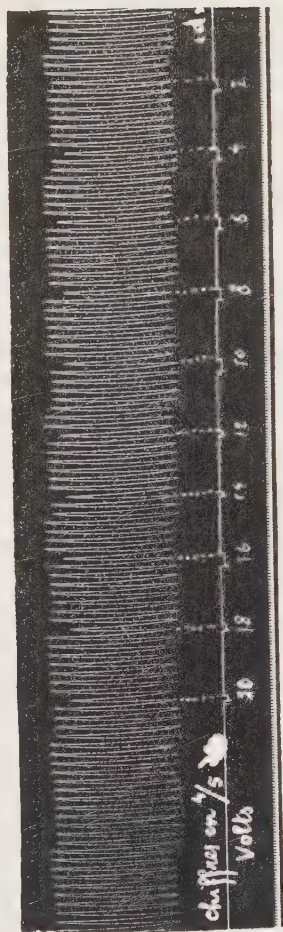


a) 1 h. 1/4 après l'excision et la perfusion.

b) 5 minutes après le passage du liquide potassique.



c) 10 minutes après.



d) 30 minutes après et 5 minutes après le lavage au liquide normal.

Fig. 72. — Expérience du 1<sup>er</sup> octobre 1935 : Cœur d'*Helix pomatia* isolé et perfusé avec le liquide de Cardot.



a) Début de perfusion.

b) 10 minutes après.



c) 1 heure après.

d) 3 minutes après.



e) 35 minutes après le passage du liquide potassique.

FIG. 73. — Expérience du 3 octobre 1955 : Cœur isolé d'*Helix pomatia* en perfusion avec le liquide de Boyer et Cardot.

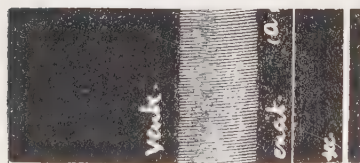
faiblement. A cette phase succède, après quelques minutes, un stade d'irrégularité avec des contractions très amples et d'autres plus faibles. Finalement, après l'augmentation du tonus myocardique, le cœur s'arrête en diastole.

Au cours de l'arrêt diastolique, le « tout ou rien » est aboli, mais il y a une faible marge entre le seuil donnant la contraction la plus faible et l'Intensité qui donne le maximum. Ce dernier est très vite atteint (fig. 74).

Le cœur peut reprendre, avec un mouvement très lent, une contraction ample et étalée toutes les minutes.

Pour la dose de 0,4 p. 100, le ventricule s'est arrêté d'abord très vite pour reprendre ensuite avec un rythme lent et désordonné. Au cours de cette période de fonctionnement, le myocarde répond aux excitations croissantes par des contractions d'amplitude croissante pour les petites Intensités, puis reste stationnaire (fig. 75).

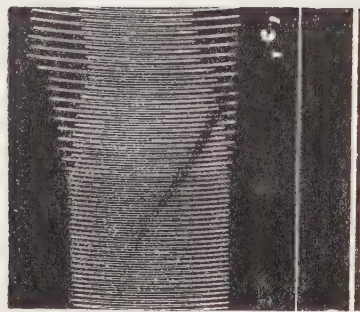
Avec une concentration un peu plus élevée, le ventricule, après quelques oscillations très étalées, s'est arrêté et n'est plus excitable.



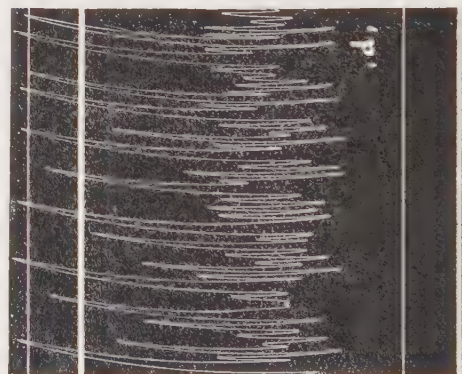
a) 35 minutes de perfusion avant l'atropinisation.



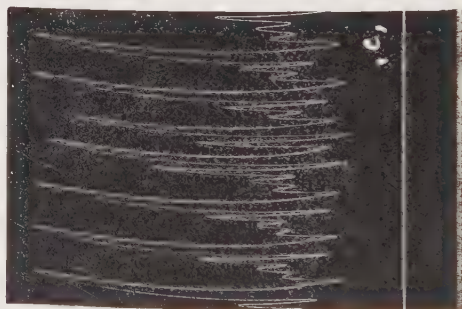
b) 3 minutes après.



c) 10 minutes après.



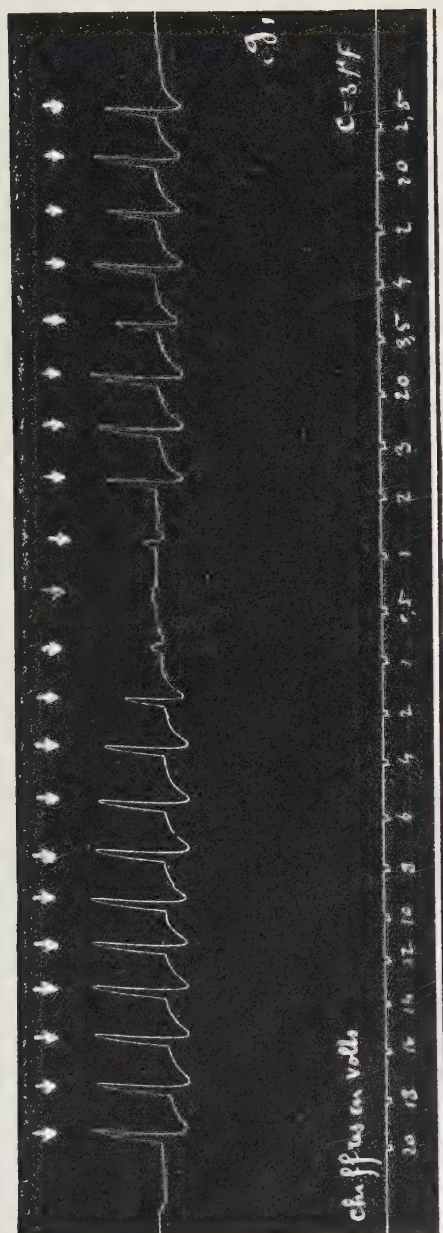
d) 20 minutes après.



e) 10 minutes après.



f) 10 minutes après.



g) 20 minutes après l'arrêt.

FIG. 74. — Expérience du 6 octobre 1935 : Cœur isolé et perfusé d'*Helix pomatia* avec le liquide de Cardot et ce liquide + atropine.

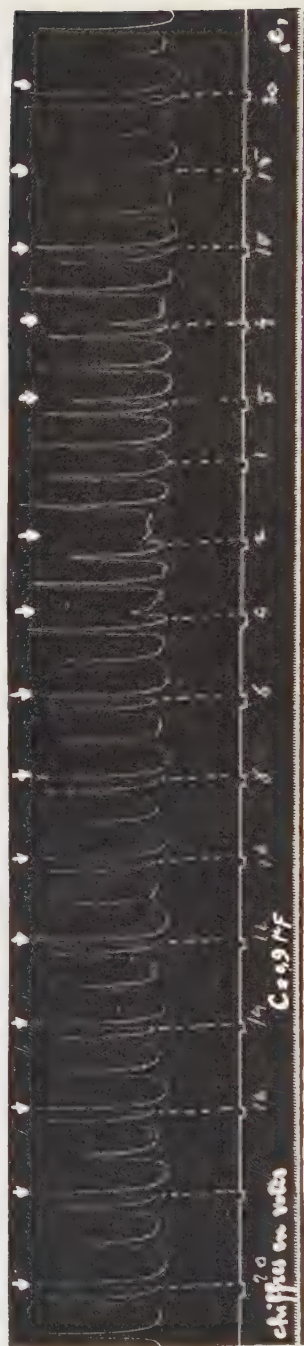


a) après l'excision. b) 10 minutes après.

c) 10 minutes après.



d) 35 minutes après atropinisation.



e) 15 minutes après.

Fig. 75. — Expérience du 8 octobre 1935 : Cœur d'*Helix pomatia* isolé et perfusé avec le liquide de Cardot et le liquide atropiné.

## CHAPITRE III

### Résumé.

Nous pouvons résumer comme suit les faits rapportés dans les pages qui précèdent :

#### A) *Expériences faites sur la grenouille.*

1° Tous les poisons dont nous avons étudié l'action arrêtent, pour une certaine dose, le cœur en diastole.

2° Parmi les poisons envisagés, les uns, comme le potassium, l'ammonium et le digitoxoside, même à faibles doses, ou comme le curare à fortes concentrations, suppriment dans le myocarde le « tout ou rien » ; les autres, comme l'atropine, l'acétylcholine, le corps 933 F et la caféine, maintiennent la loi, dans les conditions de nos expériences, à toutes doses.

Nous remarquons que, quand l'excitabilité et la contractilité myocardique ne sont pas encore très compromises au cours d'un empoisonnement, la forme du courant n'intervient pas dans la manière de répondre du myocarde ; le courant de décharge des condensateurs et le courant continu durant de 0 sec., 001 à 1 seconde, provoqueraient des réponses graduées dans le cas où la règle de Bowditch est en défaut, les maintiendraient constantes quand celle-ci n'est pas abolie.

3° Le potassium, l'ammonium, le curare et le digitoxoside suppriment le « tout ou rien », quel que soit le mode d'action (perfusion ou application).

4° L'arrêt diastolique, avec suppression du « tout ou rien », est consécutif à une période d'arythmie ventriculaire pendant laquelle les systoles spontanées sont d'amplitudes variables. Dans le cas où l'empoisonnement ne supprime pas la loi, les

contractions naturelles sont d'amplitudes régulièrement et progressivement déprimantes jusqu'à l'arrêt.

5<sup>o</sup> Au cours de la période d'irrégularité ventriculaire ou pendant l'affaiblissement progressif des systoles, de même que pendant l'arrêt diastolique du myocarde, la hauteur maximum des contractions provoquées avec les Intensités qui donnent le maximum de la contraction ne dépasse pas la hauteur maximum qu'atteignent les systoles spontanées.

6<sup>o</sup> Le « *tout ou rien* » peut être supprimé aussi bien sur le cœur en entier que sur le ventricule et sur la pointe de celui-ci.

7<sup>o</sup> Il y a réversibilité plus ou moins immédiate d'action de presque tous les poisons envisagés quand ils ne sont pas très concentrés et que leur action n'est pas prolongée (le potassium a une action toujours réversible).

### B) *Expériences sur l'escargot.*

1<sup>o</sup> L'excision du cœur entraîne pour un certain temps l'abolition du « *tout ou rien* ».

2<sup>o</sup> La loi s'établit dans le myocarde quand le cœur est adapté au milieu artificiel compatible, propriété que perd le tissu après l'emploi du potassium et de l'atropine.

3<sup>o</sup> L'action de ces deux substances est aussi réversible sur le cœur d'*Helix*.

### *Considérations personnelles sur l'absence du « tout ou rien ».*

Nous rappelons ici que l'escalier de Bowditch et la constatation de Marey sur la hauteur des extrasystoles dans l'intervalle de deux systoles nous donnent l'idée qu'il est possible que le myocarde augmente sa contractilité à la suite de tout repos. Dans le cas de la suppression du « *tout ou rien* », ne s'agit-il pas simplement d'une augmentation de contractilité de chaque fibre constitutive du myocarde donnant une réponse de plus en plus grande, et non d'accroissement d'amplitude dû à l'entrée en jeu des fibres de plus en plus nombreuses dont chacune donne une réponse toujours invariable ?

Avant de répondre à cette question, nous notons que l'escalier de Bowditch peut s'établir à la suite d'excitations successives quand bien même l'intensité reste constante. Quand la loi de Ranvier paraît être abolie au cours d'empoisonnements

par le potassium et d'autres substances, il se peut que, dans la gradation de la hauteur des contractions, deux excitations successives ou isolées de même Intensité produisent des réponses à peu près de même force. D'ailleurs, parfois le phénomène de l'escalier fait défaut dans le cas de l'intoxication potassique et même atropinique. Nous croyons donc qu'en augmentant l'Intensité du courant, ce n'est pas une augmentation de contractilité qui est à la base de l'accroissement d'amplitude des systoles provoquées.

Quand nous réduisons l'Intensité du courant, la gradation des réponses n'est-elle pas due à un état de fatigue, état que nous avons signalé dans certains cas d'empoisonnement ? Sur le cœur fatigué, l'effet d'une augmentation ou d'une diminution d'Intensité est une diminution d'amplitude des contractions, qui va vers l'inexcitabilité myocardique. Mais lorsque, dans une série d'excitations, après avoir obtenu une petite réponse correspondant à l'Intensité liminaire, une Intensité forte produit immédiatement une contraction de grande amplitude, nous attribuons la suppression du « tout ou rien » à un état fonctionnel du muscle cardiaque et non à la fatigue.

Il nous paraît donc que, pendant l'arrêt du cœur empoisonné par le potassium, l'ammonium, etc., dérégulant le « tout ou rien », nous avons bien affaire à un aspect nouveau du fonctionnement myocardique.

Nous avons fait remarquer dans l'exposé de nos expériences qu'au cours d'empoisonnements aboutissant à l'absence du « tout ou rien », il peut s'installer dans le cœur un régime arythmique complet du ventricule.

L'oreillette bat normalement et le ventricule semble trouver dans sa masse le *primum movens* de ses mouvements désordonnés d'amplitude très variable, dont la plus grande peut dépasser légèrement l'amplitude initiale.

Au cours du régime irrégulier, il est difficile de trouver la règle qui suit la hauteur des extrasystoles, à cause de l'état créé dans le myocarde après chaque systole spontanée plus ou moins forte. Nous pensons que ce régime manifesterait l'absence du « tout ou rien » dans le myocarde, état qui prendrait toute sa signification quand le tissu est complètement arrêté. Dès qu'il est possible de suivre sur le ventricule aryth-

mique le devenir des extrasystoles, on voit que celles-ci ne suivent pas le « tout ou rien ».

Pour le bien-fondé d'une hypothèse sur la suppression du « tout ou rien » en fonction de l'Intensité de courant et non due à une augmentation de contractilité, nous ferons intervenir la hauteur relative des extrasystoles et celle des systoles naturelles.

Röszler, en 1924, a trouvé l'absence du « tout ou rien » sur le cœur traité par l'alcool. Il excite le myocarde après les systoles spontanées ventriculaires et constate une gradation en fonction de l'Intensité. Mais ce qui est remarquable dans ses tracés, c'est que, pour les grandes Intensités, les extrasystoles dépassent en hauteur les systoles naturelles. Dans ce cas, nous pouvons penser que l'excitation aurait entraîné un accroissement de contractilité des fibres sans que, pour cela, le « tout ou rien » soit supprimé.

Dans nos expériences, quand le maximum des amplitudes est atteint pour une certaine Intensité, l'augmentation de l'Intensité (dans les cas où notre source est de 28 à 32 volts) ne produit pas des contractions supramaximales. De plus, ce maximum ne dépasse jamais la plus grande hauteur que peuvent atteindre les systoles irrégulières, ou les systoles initiales, et quand le « tout ou rien » est tout à fait aboli, les contractions provoquées étant encore très amples peuvent être plus faibles que ces dernières et jamais plus fortes (exemple des pages 57 et suiv. : l'empoisonnement potassique).

Après l'intoxication digitalique, nous avons remarqué des groupes en escalier descendant par 2 ou 3 paliers. Les extracontractions, dans l'intervalle de 2 groupes, sont aussi en palier et leur maximum égale le maximum qu'atteignent les systoles formant le groupe ; le minimum ne dépasse pas les plus petites systoles du groupe, ce qui plaide en faveur de l'entrée en contraction des divers territoires myocardiques après augmentation de l'Intensité.

Dans l'empoisonnement par l'atropine, la caféine, l'acétylcholine et même parfois le potassium, les systoles diminuent progressivement de force jusqu'à l'arrêt qui survient plus ou moins tôt. Nous avons le droit de penser qu'un effet inotrope négatif atteint également toutes les fibres. Une extrasystole suit l'amplitude de la systole qui la précède. Quelles que soient les Intensités, le myocarde ne peut produire que ce qu'il donne

naturellement. Les contractions provoquées suivent le « tout ou rien » en suivant la pente des systoles.

Nous pouvons résumer ces faits et tirer de nos recherches les conclusions suivantes :

I. A l'état normal, le myocarde de la grenouille répond par un mouvement d'ensemble aux excitations d'Intensités différentes.

II. Le potassium, l'ammonium, le curare et le digitoxoside suppriment sur ce tissu cet état fonctionnel, et le cœur peut agir comme un muscle squelettique.

III. La suppression du « tout ou rien » n'est pas l'effet d'une variation de contractilité au cours de ces empoisonnements. Celle-ci paraît même ne pas être touchée par rapport à la force contractile initiale quand on augmente les Intensités qui ont produit les contractions maximales (surtout avec le potassium).

IV. Les systoles spontanées à amplitudes variables manifesteraient l'absence du « tout ou rien » et les systoles provoquées par des stimulations d'Intensités différentes peuvent varier, quant à leur amplitude, de celle de la plus petite à celle de la plus grande systole spontanée.

V. Quand, sous l'effet d'un poison, la hauteur des contractions va progressivement en diminuant sans manifestation d'arythmie, qu'il y ait ou non la dissociation auriculo-ventriculaire jusqu'à l'arrêt, on peut penser que les Intensités variables provoqueraient le mouvement d'ensemble de toutes les fibres.

VI. Sur le cœur d'*Helix*, le mécanisme du « tout ou rien » paraît plus fragile que sur le cœur de la grenouille, puisque l'excision peut le supprimer.

VII. Sur un myocarde d'escargot où la loi de Ranvier est établie, le potassium et l'atropine peuvent la dérégler.

## ESSAI DE THÉORIE.

Nous avons déjà exposé sommairement les travaux concernant la structure du myocarde. Nous ne savons pas qui fut le premier qui eut l'idée d'attribuer le « tout ou rien » de Ranvier à cette structure. On a admis que c'est par suite de la constitution syncytiale du myocarde, dont les fibres s'anastomosent pour former un réseau continu, qu'une excitation portée en un point est transmise, dès que le seuil est atteint, à tout cet ensemble. Il y aurait l'excitation de « toutes les fibres ou aucune ».

En invoquant la continuité du muscle cardiaque, pouvons-nous penser que les poisons comme le potassium, supprimant la propriété myocardique du « tout ou rien », entraîneraient une rupture des fibres dans le genre de celle qu'a remarquée Anitchkoff, à la suite d'un travail prolongé du cœur isolé, et Modica sur le cœur du lapin foudroyé par un courant continu ? On n'expliquerait pas alors le prompt rétablissement de toutes les fonctions cardiaques, une fois la cause perturbatrice supprimée.

On pourrait aussi admettre que l'action des poisons qui abolissent le « tout ou rien » se porterait sur les limites cellulaires, phénomène analogue à celui qu'ont remarqué tout récemment Kehar et Hovker sur le cœur de chien perfusé en fibrillations. Mais il n'y a pas que les poisons qui perturbent le fonctionnement par le « tout ou rien ». Nous avons vu que la simple excision peut établir l'absence du « tout ou rien » sur le cœur de l'escargot.

L'une des premières hypothèses pour expliquer l'absence du « tout ou rien » fut formulée par Porter qui croit à une augmentation de tonus du myocarde, à la suite de l'état du muscle cardiaque et des excitations répétées, ce qui n'est pas le cas des tracés de tous les auteurs qui ont trouvé le phénomène ni le nôtre.

L. Lapique, en 1916, a attribué le phénomène de l'absence après l'intoxication curarique à un effet qui ressortirait de l'excitabilité des fibres myocardiques. Le curare supprimerait l'intercommunication des éléments musculaires du cœur.

Nous savons que, « pour qu'une excitation puisse se transmettre d'un élément physiologique à un autre, il faut que ces

deux éléments soient chronologiquement accordés (1) ». La condition de la transmission serait donc l'égalité entre la vitesse d'excitabilité ou la chronaxie des différentes fibres. Ainsi le « tout ou rien » serait régi par l'isochronisme des différents éléments myocardiques.

Si le rapport 1 des chronaxies normales des fibres venait à être porté à  $1/2$  ou plus (condition de l'hétérochronisme) par l'action du potassium, par exemple, il y aurait blocage, et l'excitation ne se transmettrait plus normalement à l'ensemble du myocarde que par diffusion du courant, en augmentant l'Intensité de celui-ci.

La propriété du « tout ou rien » et sa suppression pourraient résider, d'après une deuxième théorie émise en 1925 par L. Lapicque, dans la différence d'excitabilité qui se produirait sur le tissu autonome conducteur.

Depuis les travaux de Mme M. Lapicque et Mlle C. Veil (1916), confirmés par d'autres physiologistes (Rylant, Van Bogaert), on sait que la conduction se fait normalement dans le cœur, tant qu'un rapport assez déterminé ( $1/3$ ) existe entre la chronaxie du tissu différencié conducteur (à grande chronaxie) et la chronaxie du tissu banal (à petite chronaxie).

La chronaxie habituellement élevée du tissu autonome étant, suivant A.-M. Monnier, la condition de la conduction dans un sens déterminé, cette conduction ne serait compromise que lorsque la chronaxie du tissu différencié est considérablement accrue.

Le tissu autonome différencié pour la conduction pourrait aussi être responsable de la continuité fonctionnelle du myocarde. On conçoit alors que, si l'action d'un poison se porte inégalement sur l'excitabilité des cellules d'un rameau conducteur, l'hétérochronisme entre ces cellules ferait que le territoire myocardique correspondant resterait au repos avec l'Intensité qui produit la réaction des autres territoires non encore atteints par le poison dans leur continuité.

Dans ces deux théories, l'isochronisme des fibres ou des cellules musculaires serait la condition essentielle de la transmission de l'excitation à l'ensemble du muscle cardiaque, et

(1) L. LAPICQUE, « Quelques progrès récents dans la connaissance du mécanisme nerveux ». (Discours prononcé à la séance plénière du Congrès International de Physiologie, Leningrad-Moscou, 1935.)

l'hétérochronisme entre les éléments empêcherait la continuité myocardique, d'où l'absence du « tout ou rien ».

Cette deuxième théorie, très séduisante pour le cœur en entier, n'expliquerait pas le « tout ou rien » sur la pointe du ventricule de la grenouille, vraisemblablement dépourvue de tous éléments différenciés, musculaires ou nerveux, où on a trouvé pour la première fois cette propriété myocardique, ni sur le ventricule de l'escargot où on ne connaît que du muscle banal.

Nous croyons, pour notre propre compte, que le grand pouvoir de conductibilité diffuse (Levis) que possèdent les fibres du myocarde fait qu'une excitation se propage dans tout le domaine myocardique dès qu'elle peut atteindre efficacement l'une d'entre elles. Nous pouvons alors penser que, pour qu'une excitation puisse s'étendre d'un point du myocarde à l'ensemble du tissu, il faut qu'entre les territoires myocardiques, il ne puisse s'établir de grandes variations d'excitabilité (1<sup>re</sup> théorie de L. Lapique). Dès lors, nous pouvons concevoir que l'absence du « tout ou rien » traduit l'atteinte portée à la continuité des fibres ayant perdu momentanément le pouvoir de transmettre aux fibres voisines l'excitation reçue.

L'action de l'excision, qui modifie les facteurs mécaniques dont dépend en partie la coordination des mouvements chez les Mollusques, pourrait ainsi s'expliquer par une action atteignant les fibres dans leur excitabilité.

Nous pensons que les poisons supprimant le « tout ou rien » dans le cœur y perturbent les conditions de la conduction diffuse par une action inégale sur les fibres. Nous avons trouvé effectivement quelquefois, après une période pendant laquelle la règle de Bowditch est abolie, qu'on peut arriver à un stade qui n'est pas celui de désintoxication au cours duquel il est possible, quand bien même le seuil ne s'abaisse pas et les contractions restent petites, que le « tout ou rien » se rétablisse ou que les amplitudes diminuent avec toute Intensité.

Sur le cœur d'escargot, où la coordination est fragile, l'atropine, qui est déjà inactive dans nos conditions d'expériences et avec les doses que nous employons sur le cœur de la grenouille, pourrait détruire le mouvement d'ensemble comme le potassium.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANITCHKOFF, N. (1912). — Sur les modifications histologiques du cœur isolé. (*Rouski Wratch.*, XI, 22-12-1912, 2067-2074.)
- BECCARI, L. (1914). — Action du potassium sur le cœur. (*Arch. ital. de Biologie*, LXI, 30 juil. 1912, 239-255.)
- BERNARD, Cl. (1857). — *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*. (Nouveau tirage, Paris, 1883.)
- BLANC, Hélène (1935). — *La survie du cœur*. (Thèse de sciences, Lyon, 1935.)
- BORRINO, Angiola, et VIALE, Gaetano (1912). — Sui liquidi atti a conservare la funzione dei tessuti sopravvienti. VII. L'azione dell'alcalinità sur la funzione del cuore. (*Archivio di Fisiologia*, X, 1<sup>er</sup> septembre 1912, 537-592.)
- BOTTAZZI (1897). — Sullo sviluppo embr. della funzione motoria negli organi a cellule muscolari; parte seconda: Fisiologia del cuore embrionale. (*Publicazioni del R. Ist. di studi superiori di Firenze*, 1897.)
- (1896). — Sur le mécanisme d'action des sels de K sur le cœur. (*Arch. de Physiol. nat. et pathologique*, 1896, p. 891.)
- BOWDITCH (1871). — Ueber die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen Berichte über die Verhandlungen d. K. (*Sächs. Gesellsch. der Wiss. zu Leipzig*, Math-Phys. Classe, XXXIII, 1871, 652.)
- BOYER, P. et CARDOT, H. (1926). — Action de quelques alcaloïdes sur le cœur et les sinus contractiles des Mollusques. (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, XXIV, 1926, 701.)
- CAMUS, L. (1904). — Appareil pour l'étude du cœur isolé. (*Biol.*, II, 1904, 86.)
- CARDOT, H. (1922). — Réaction du cœur isolé de l'Escargot à une augmentation du taux du potassium. (*C. R. Soc. Biol.*, LXXXVII, 1922, 1193.)
- (1934-1935). — Les fonctionnements automatiques: l'automatisme cardiaque. (*Cours de la Faculté de Lyon*, 1934-1935.)
- CARDOT, H. et JULLIEN, A. (1930). — Action des cathions alcalins et alcalino-terreux sur le cœur de l'Escargot. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, XXXVIII, 1930, 122.)
- CARLSON, A. J. (1906). — On the chemical conditions for the heart activity, with reference to the heart of *Limulus*. (*Ann. Journ. Physiol.*, XVI, 1906, 378.)

- (1906). — Comparative physiology of the Invertebrate heart. VII. The relation between the intensity of the stimulus and the magnitude of the contraction. (*Am. Journ. Physiol.*, XVI, 1906, 85.)
- (1909). — Vergleichende Physiologie der Herznerven und der Herzganglien bei den Wirbellösen. (*Ergebnisse der Physiol.*, VIII, 1909, S. 441.)
- (1904). — Contribution to the physiology of the Californian Hagfish (*Bdellostoma Dunbeyi*). (*Zeitsch. f. allgem. Physiol.*, IV, 1904, 259-288.)
- CORONADI, G., NICOLINI, P. M. (1924). — Sedi d'azion cardiaco dell' aconitina: — Azion del potassio e dei suvi omologhi sul cuore aconitizzato. (*Arch. Fisiol.*, XXII, sept-oct. 1924, 347-356.)
- COSMOVICI, N. L. (1925). — Le cœur d'*Astacus fluviatilis* obéit-il à la loi de l'inexcitabilité périodique du cœur ? (*C. R. Soc. Biol.*, XCIII, 1925, 797.)
- DUBUISSON, M. (1929). — Contribution à l'étude de la physiologie du muscle cardiaque des Invertébrés. I. Des causes qui déclenchent et entretiennent les pulsations cardiaques chez les Insectes. (*Arch. Biol.*, XXXIX, 1929, 511.)
- EBERTH (1866). — Die Elemente der quergestreiften Muskelfasern, bes. des Herzens. (*Virchow's Archiv.*, Bd. XXXVII, 1866.)
- ECKARD, C. (1863). — *Beitrag. zur An. u. Physiol.* II, 1860, S. 130, et III 1863, S. 108.
- ECKER, Alex (1888). — *Die Anatomie des Frosches*, 2<sup>e</sup> édit., Braunschweig, 1888 ; — *The anatomy of the frog*. (Translated with numerous annotations and additions, by G. HASLAM, 1885, 218.)
- FICK, A. (1882). — *Mechanische Arbeit und Wärme. Entwicklung bei der Muskeltätigkeit*. (Leipzig. Brockhaus, 1882, 104-105 ; Intern. wissenschaft. Bibliothek.)
- FRÉDÉRICQ, H. (1914). — Recherches expérimentales sur la physiologie cardiaque d'*Octopus vulgaris*. (*Arch. Intern. Physiol.*, XIV, 1914, 317.)
- (1925). — Action des poisons modificateurs du rythme cardiaque sur la chronaxie du ventricule. (*C. R. S. Biol.*, 1925, 739.)
- GASTALDI, B. (1862). — Neue Untersuchungen über die Muskulatur des Herzens. (*Würzb. natur. w. Zeitschr.*, Bd. III, 1862, 6.)
- GAUL (1878). — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, XVI, 1878, 291.
- GLEYS (1889). — Sur la loi de l'inexcitabilité périodique du cœur chez les Mammifères. (*Arch. de Physiol. nat. et Path.*, 884, 505.)
- GREENE, Ch. W. (1898-1899). — On the relation of the inorganic salts of blood to the automatic activity of a strip of ventricular muscle. (*Am. Journ. Physiol.*, II, 1898-1899, 82-126.)
- GROSS (1903). — Die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Lösung für das isolierte Säugethierherz. (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, XCIX, 1903, 264.)
- GUERRA (1914). — Contribution à l'étude du travail du cœur de la grenouille. Le minimum indispensable de NaCl. Action du potassium dans les solutions de perfusion glucosées. (*Arch. i. Physiol.*, XXIII, 15 nov. 1929 (Madrid), 299-312.)
- HABERLANDT, L. (1925). — Ueber hochgradige Pulsverstärkung an der

- Kammer des Kaltblüterherzens nach Abtrennung von den oberen Herzteilen. (*Zeitsch. f. Biol.*, LXXXIII, 1925, 445-453.)
- HOFMANN, F. B. (1910). — Die Ursache des Stillstandes nach der ersten stammischen Ligatur. (*Zeit. f. Biol.*, LXXII, 1920, 229-256.)
- HOWELL, W. H. (1898). — On the relation of the blood to the automaticity, etc. (*Am. Journ. Physiol.*, II, 1898.)
- (1901). — An analysis of the influence of the Na, K and Ca salts of the blood in the automatic contractions of heart muscle. (*Am. Journ. Physiol.*, VI, 1908, 181.)
- (1906). — *Am. Journ. Physiol.*, XV, 1906, 289.)
- HOWELL, W. H. et COOKE (1893). — *Journ. of Physiol.*, XIV, 1893, 198.
- HOWELL, W. H. et DUKE, W. W. (1908). — The effects of vague inhibition on the output of potassium from the heart. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1908, 51-63.)
- HOWELL, W. H. et GREENE, Ch. W. (1898-1899). — On the relation of the inorganic salts of blood to the automatic activity of a strip of ventricular muscle. (*Am. Journ. of Physiol.*, II, 1898-1899, 82.)
- HUECK (1903). — *P. P. Arch.*, XLVI, 1903, 473.
- HUNT, R., BOOKMAN, A., et TIERNEY, M. J. (1897). — Einige allgemeine Eigenschaften des Herzmuskels vom amerikanischen Hummer. (*Homarus americanus*). (*Ctbl. f. Physiol.*, XI, 1897, 174.)
- JACOBY et GOLOWINSKY (1908). — Ein Beitrag zur Frage der verschiedenen Wirkung des Coffeins auf *R. esculenta* und *R. temporaria*. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1908; Ergänzungsband, 1908, S. 286.)
- KEHAR, N. D. et HOOKER, D. R. (1935). — *Am. Journ. Physiol.*, CXII, n° 2, juin 1935.
- KOLLIKER, A. (1850). — *Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen*, f. 279, Leipzig, 1850, p. 601.
- KRONECKER, H. et MAYS, Th. (1883). — Ueber die Änderungen der Leistungsfähigkeit und der Erregbarkeit des Ermüdenden Froschherzens. (*Arch. f. die allg. Physiol.*, 12 janvier 1883, 265.)
- KRONECKER, H. et STIRLING (1875). — *Volume jubilaire pour Ludwig*, 1875, 173.
- KUPELWIESER, Ernest (1925). — Das Refrakterstadium der Herzkammer nach elektrischer Reizung verschiedener Intensität. (*Arch. ges. Physiol.*, CCVIII, juin 1925, 470-507.)
- LANGENDORFF, O. (1884). — Studien über Rhythmik und Automatic des Froschherzen. (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, supp. Bd. 1884, 1-133.)
- (1895). — Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen (*Pflüger's Arch.*, LXI, 291.)
- LAPICQUE, L. (1916). — Considérations théoriques sur l'absence du « tout ou rien » constaté par M. Lapicque et C. Weil dans l'empoisonnement curarique.
- (1925). — *L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification, sa mesure*. (Les Presses Universitaires, Paris, 1926, 1 vol.)
- (1925-1926). — *Les échanges de liquide*. — *Circulation*. (Cours professé à la Sorbonne 1925-1926, 31-37. Paris, Gauthier-Villars et Cie.)

- LAPICQUE J. et M. (1903). — Sur la contractilité et l'excitabilité des divers muscles. (*C. R. Soc. Biol.*, 7 mars 1903.)
- (1903). — La loi d'excitation électrique et les décharges des condensateurs. (*C. R. Soc. Biol.*, 4 avril 1903.)
- (1908). — Sur le mécanisme de la curarisation. (*C. R. Soc. Biol.*, 26 décembre 1908.)
- LAPICQUE, M. et FRÉDÉRICQ, H. (1924). — Chronaxie du ventricule et du faisceau de His chez le Chien. (*Arch. intern. de Physiologie*, t. XXIII, 1924, 93.)
- LAPICQUE, M. et NATTAN-LARRIER, M. (1926). — Actions antagonistes du calcium et du potassium sur l'imbibition et la chronaxie musculaire. (*C. R. Soc. Biol.*, XCII, 808.)
- LAPICQUE, M. et VEIL, C. (1926). — Vitesses musculaires mesurées par la chronaxie dans les différentes parties du cœur et du faisceau de passage. (*C. R. Acad. Sc.*, 1916, 163, 163.)
- (1916). — Absence du « tout ou rien » sur un cœur arrêté par le curare. (*C. R. Soc. Biol.*, 1<sup>er</sup> avril 1916.)
- (1919). — Action de l'atropine sur le muscle. (*C. R. Soc. Biol.*, 22 février 1919.)
- LINGLE, D. J. (1900-1901). — The action of certain ions on ventricular muscle. (*Am. Journ. Physiol.*, IV, 1900, 265 ; VIII, 1902, 75.)
- LUCHSINGER, B. (1877). — Wirkung von Pilocarpin und Atropin auf die Schweissdrüsen der Katze. (*Pflüger's Arch.*, XV, 1877, 482.)
- LUSSANA, Fillippo (1911). — Sur l'action des sels inorganiques sur l'irritabilité du cœur de Grenouille isolé. (*Arch. intern. de Physiol.*, XI, 1911, 1.)
- MAC WILLIAM, J. A. (1888). — On the rhythm of the mammalian heart. (*Journ. of Physiol.*, IX, 167-198.)
- MARCEAU, F. (1903). — *Recherches sur la structure et le développement comparés des fibres cardiaques dans la série des Vertébrés*. (Thèse de sciences, 1903.)
- (1904-1905). — Recherches sur la structure du cœur chez les Mollusques. (*Arch. d'anat. micros.*, VII, 1904-1905, 495.)
- MARCHAND, R. (1878). — Versuche über das Verhalten v. Nervencentren gegen äussere Reize. (*Arch. f. die gesam. Phys.*, Bd. XVIII, 1878, S. 511.)
- MAREY, E. (1876). — *Des excitations artificielles du cœur* (Trav. lab. Marey, 1876.)
- MARTIN, E. G. (1904). — *Am. Journ. of Physiol.*, 1904, p. 384.
- (1913). — On the relation of the blood salts to cardiac contraction. (*Am. Journ. of Physiol.*, XXXII, 1<sup>er</sup> juillet 1913, 165-183.)
- MERUNOWICZ (1875). — *Berich. Verh. der K. Sächs. Akad. der Wissensch.*, XXVIII, 1875, 262.)
- MINES, Ralphe (1913). — On functional analysis by the action of electrolytes. (*J. of Physiol.*, XLVI, 11 juillet 1913, 188.)
- MODICA, D. (1913). — Sull' esame istologico del cuore in casi di morte per corrente elettrica continua a bassa tensione. (*Arch. di farm. sperim.*, XVI, 1913, 574-575.)
- MONNIER, A.-M. (1934). — *Essai d'interprétation physique de l'excitation électrique des tissus*. (Thèse de sciences, Paris, 1934, p. 159.)

- MUNK, H. (1878). — Zur Mechanik der Herztätigkeit. (*Arch. f. Physiol.*, 1878, 569-570.)
- PORTER, W. T. (1905). — *Am. Journ. of Physiol.*, XV, 1905, 6.)
- PRATT (1917-1919). — *Am. Journ. of Physiol.*, XLIII, 159-168 ; — XLIV, 517-542 et XLIX, 1-59.
- RANSOM, W. B. (1885). — On the cardiac rhythm of Invertebrates (*Journ. of Physiol.*, V, 261.)
- RANVIER (1880). — *Leçons d'Anatomie*, Paris, 1880.
- RINGER, S. (1881-1882). — A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contractions of the heart. (*Journ. of Physiol.*, III, 380 )
- (1882-1883). — A third contribution regarding the influence of the inorganic constituents of the blood on the ventricular contraction. (*Journ. of Physiol.*, IV, 222.)
- (1883). — *Journ. of Physiol.*, IV, 29
- (1884). — *Journ. of Physiol.*, VI, 361.
- (1883). — Sur l'action relativement paralysante de l'atropine et la pilocarpine sur le cœur. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1883, n° 2, 131.)
- RÖSZLER, R. (1924). — Ueber die Ungültigkeit des Alles- oder Nichts-gesetzes für das narkotisierte Herz. (*Zeitsch. f. Biol.*, Bd. LXXXI, München, 1924.)
- ROTHBERGER et WINTERBERG (1911). — Ueber die Verstärkung der Herztätigkeit durch Ca. (*Arch. für die ges. Physiol.*, CXLII, 1911, 523-531.)
- RYLAND (1931). — La conduction dans le cœur des Mammifères. (*Arch. intern. de Physiol.*, XXXIII, 1931.)
- SCHMIEDEBERG (1874). — Ueber die Untersuchung der Koffeinwirkung an *R. temporaria* und *R. esculenta*. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1874.)
- STANLEY, Benedict (1905). — *Am. Journ. of Physiol.*, XIII, 1905, 192.)
- STIENON (1878). — *Arch. f. Anal. u. Physiol.*, 1878, 263.
- STRAUB, W. (1913). — Das elektrometrische Verhalten der Gifte der Muskarin- und Atropingruppe am Froschherzventrikel. (*Cbl. f. Physiol.*, XXVI, janvier 1913, 990-993.)
- SZENT, Györgys (cité par Frédéricq. H.). — *Aspects actuels de la Physiologie du myocarde*. (Presses Universitaires de France, 1917, 101.)
- VAHL, F. (1933). — *Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique de la caféine*. (Thèse de sciences, Paris.)
- VEIL, C. (1919). — *Excitabilité et conductibilité dans le cœur*. (Thèse de sciences, 11 juin 1919, Paris.)
- WEISSMANN (1861). — Ueber die Muskulatur des Herzens beim Menschen- und der Thierreiche-Reichert. (*Arch. f. Anal. u. Entwicklungsgesch.*, 1861.)
- WOODWORTH (1903). — *Am. Journ. of Phys.*, VIII, 1903, 213-249.
- ZUNZ (1933). — *Éléments de Pharmacodynamie spéciale*. (Masson et Cie.)
- ZWIKSTRA JR. (1935). — Gradual responses to graded stimuli in the turtle heart. Proceedings of the American physiological Society. (*Am. Journ. of Physiol.*, CXIII, 1935, n° 1.)



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION.....                                                                  | 4   |
| CHAPITRE PREMIER. — Technique.....                                                 | 7   |
| 1 <sup>o</sup> Choix de l'animal .....                                             | 7   |
| 2 <sup>o</sup> Choix de l'excitant .....                                           | 8   |
| 3 <sup>o</sup> Appareil pour la circulation.....                                   | 9   |
| 4 <sup>o</sup> Appareil pour l'enregistrement.....                                 | 13  |
| 5 <sup>o</sup> Liquides de circulation.....                                        | 16  |
| CHAPITRE II. — <i>Première partie</i> : Généralités .....                          | 21  |
| <i>Deuxième partie</i> : « tout ou rien » sur le cœur de la grenouille... ..       | 32  |
| 1 <sup>o</sup> Action du potassium.....                                            | 32  |
| 2 <sup>o</sup> — de l'atropine .....                                               | 85  |
| 3 <sup>o</sup> Faradisation du vague.....                                          | 105 |
| 4 <sup>o</sup> Action de l'acétylcholine.....                                      | 108 |
| 5 <sup>o</sup> — du corps 933 F. ....                                              | 111 |
| 6 <sup>o</sup> — de l'ammonium.....                                                | 114 |
| 7 <sup>o</sup> — du curare .....                                                   | 123 |
| 8 <sup>o</sup> — de la caféine .....                                               | 130 |
| 9 <sup>o</sup> du digitoxoside. . . . .                                            | 134 |
| <i>Troisième partie</i> : « tout ou rien » sur le cœur d' <i>Helix pomatia</i> . . | 139 |
| CHAPITRE III. — Conclusions. Essai de théorie .....                                | 151 |
| BIBLIOGRAPHIE.....                                                                 | 159 |



## DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté.

*Irradiation dans le système nerveux du réflexe parti  
du sinus carotidien.*

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 10 Février 1936,

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLÉTY.

---

Paris. — Imprimerie CHANTENAY, 20-2-1936

---



